



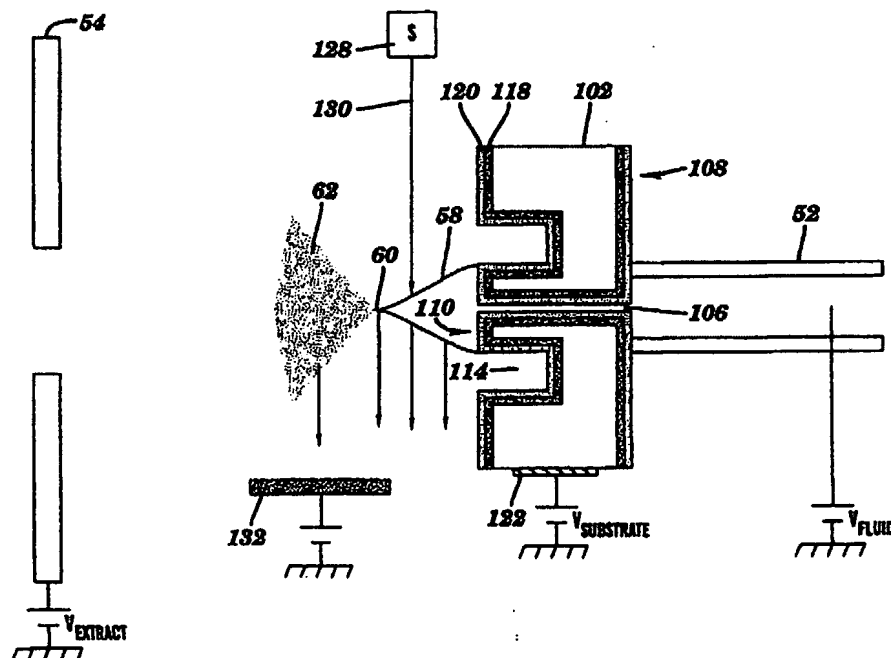
INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 7 : G01N 27/26, H01J 49/10		A1	(11) International Publication Number: WO 00/52455
			(43) International Publication Date: 8 September 2000 (08.09.00)
(21) International Application Number: PCT/US00/05123		(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) International Filing Date: 29 February 2000 (29.02.00)		Published With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.	
(30) Priority Data: 60/122,972 2 March 1999 (02.03.99) US 09/468,535 20 December 1999 (20.12.99) US		English abstract of WO 00/52455 corresponding to Document 8)	
(71) Applicant (for all designated States except US): ADVANCED BIOANALYTICAL SERVICES, INC. [US/US]; 15 Catherwood Road, Ithaca, NY 14850 (US).			
(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): SCHULTZ, Gary, A. [US/US]; 520 Warren Place, Ithaca, NY 14850 (US). CORSO, Thomas, N. [US/US]; 7C Park Lane, Lansing, NY 14882 (US).			
(74) Agents: GOLDMAN, Michael et al.; Nixon Peabody LLP, Clinton Square, P.O. Box 1051, Rochester, NY 14603 (US).			

(54) Title: INTEGRATED MONOLITHIC MICROFABRICATED DISPENSING NOZZLE AND LIQUID CHROMATOGRAPHY-ELECTROSPRAY SYSTEM AND METHOD

(57) Abstract

A droplet/electrospray device and a liquid chromatography-electrospray system are disclosed. The droplet/electrospray device (100) comprises a substrate (102) defining a channel (104) between an entrance orifice (106) on an injection surface (108) and an exit orifice on an ejection surface (112), a nozzle (110) defined by a portion recessed from the ejection surface (112) surrounding the exit orifice, and an electrode (122) for application of an electric potential to the substrate (102) to optimize and generate droplets or an electrospray (62). A plurality of these electrospray devices (100) can be used in the form of an array of miniaturized nozzles. The liquid chromatography-electrospray device (160) comprises a separation substrate (162) defining an introduction channel (164) between an entrance orifice and a reservoir (166) and a separation channel (168) between the reservoir (166) and an exit orifice (170), the separation channel (168) being populated with separation posts (174) perpendicular to the fluid flow.



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号
特表2002-538461
(P2002-538461A)

(43) 公表日 平成14年11月12日 (2002. 11. 12)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
G 0 1 N 27/62		G 0 1 N 27/62	X 2 G 0 4 3
1/00	1 0 1	1/00	1 0 1 G 2 G 0 5 2
1/28		37/00	1 0 1 2 G 0 5 9
27/447		21/33	
37/00	1 0 1	21/49	Z

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 127 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-602620 (P2000-602620)
(86) (22) 出願日 平成12年2月29日 (2000. 2. 29)
(85) 翻訳文提出日 平成13年9月3日 (2001. 9. 3)
(86) 国際出願番号 P C T / U S 0 0 / 0 5 1 2 3
(87) 国際公開番号 W O 0 0 / 5 2 4 5 5
(87) 国際公開日 平成12年9月8日 (2000. 9. 8)
(31) 優先権主張番号 6 0 / 1 2 2 , 9 7 2
(32) 優先日 平成11年3月2日 (1999. 3. 2)
(33) 優先権主張国 米国 (U S)
(31) 優先権主張番号 0 9 / 4 6 8 , 5 3 5
(32) 優先日 平成11年12月20日 (1999. 12. 20)
(33) 優先権主張国 米国 (U S)

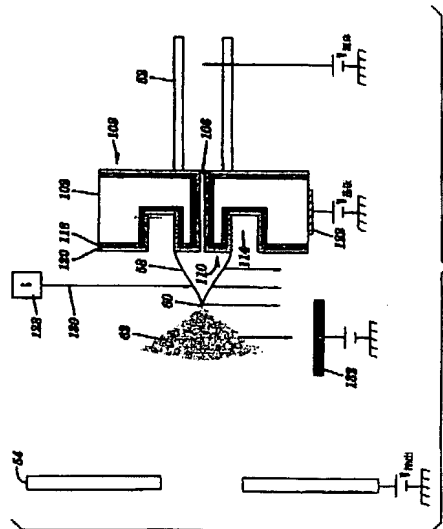
(71) 出願人 アドヴィオン バイオサイエンシズ インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 14850
イサカ カターウッド ロード 15
(72) 発明者 シュルツ ギャリー エー.
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 イサカ
ウォレン プレイス 520
(72) 発明者 コルソ トーマス エヌ.
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 ランシ
ング パーク レーン 7シー
(74) 代理人 弁理士 清水 初志 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 一体型モノリシック超小形供給ノズルおよび液体クロマトグラフィ電気噴霧システムおよび方法

(57) 【要約】

液滴／電気噴霧装置および液体クロマトグラフィ電気噴霧システムが開示される。この液滴／電気噴霧装置 (100) は、注入面 (108) 上の入口オリフィス (106) と吐出面 (112) 上の出口オリフィスとの間に流路を形成する基板 (102) と、吐出面 (112) を凹状にすることによって形成された部分によって形成されており、出口オリフィスを囲むノズル (110) と、液滴または電気噴霧 (62) を最適化し生成するために基板 (102) に電位を印可する電極 (122) とを備える。複数のこのような電気噴霧装置 (100) を小型化ノズルのアレイの形で使用することができる。液体クロマトグラフィ電気噴霧装置 (160) は、入口オリフィスと槽 (166) との間に導入流路 (164) を形成すると共に、槽 (166) と出口オリフィス (170) との間に分離流路 (168) を形成する分離基板 (162) を備え、分離流路 (168) は、流体流に垂直な分離ポスト (174) を備える。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 注入面、および注入面と向かい合う吐出面を有し、一体的なモノリスである基板を備える、電気噴霧装置であって、
該基板が、

注入面上の入口オリフィスと、

吐出面上の出口オリフィスと、

入口オリフィスと出口オリフィスとの間に延びている流路と、

吐出面内に延び出口オリフィスを囲んでおり、それによって吐出面上にノズルを形成する凹部と、

電圧印可システムとを備え、

該電圧印可システムが主として、

該基板に第1の電位を付与するために該基板に取り付けられた第1の電極と、

第2の電位を付与する第2の電極とを含み、該第1および該第2の電極が、出口オリフィスを囲む電界を形成するように位置決めされている、電気噴霧装置。

【請求項2】 注入面と、吐出面と、注入面上の入口オリフィスおよび吐出面上の出口オリフィスの間に延びている流路とが、これらの表面上に離散電極を配置できるようにする絶縁層を含む、請求項1記載の電気噴霧装置。

【請求項3】 出口オリフィスと凹部との間に位置決めされた、吐出面に近接したノズルをさらに備える、請求項1記載の電気噴霧装置。

【請求項4】 第1の電極が、電気噴霧装置を通過する流体から電氣的に絶縁されており、且つ流体に第2の電位が印可される、請求項1記載の電気噴霧装置。

【請求項5】 第1の電極が、電気噴霧装置を通過する流体と電氣的に接触しており、且つ第2の電極が吐出面上に位置決めされている、請求項1記載の電気噴霧装置。

【請求項6】 第2の電極が、吐出面の前方にあり、且つ吐出面と一体化されていない、請求項1記載の電気噴霧装置。

【請求項7】 第1および第2の電極に電位を印可すると、電気噴霧装置を通過する流体が出口オリフィスから噴霧の形で排出される、請求項1記載の電気噴霧装置。

【請求項8】 第1および第2の電極に電位を印可すると、電気噴霧装置を通過する流体が出口オリフィスから液滴の形で排出される、請求項1記載の電気噴霧装置。

【請求項9】 基板がシリコンである、請求項1記載の電気噴霧装置。

【請求項10】 基板がポリマーである、請求項1記載の電気噴霧装置。

【請求項11】 基板がガラスである、請求項1記載の電気噴霧装置。

【請求項12】 基板が、複数の出口オリフィスのそれぞれが、複数の入口オリフィスのそれぞれに対応する、注入面上の複数の入口オリフィスおよび吐出面上の複数の出口オリフィスを有し、かつ複数の出口オリフィスのうち1つと複数の入口オリフィスのうちの対応する1つとの間に延びている複数の流路を有する、請求項1記載の電気噴霧装置。

【請求項13】 入口オリフィスに流体を供給するように位置決めされた導管をさらに備える、請求項1記載の電気噴霧装置。

【請求項14】 流体の液滴／噴霧を処理するシステムであって、
請求項1に記載の電気噴霧装置と、
該電気噴霧装置の出口オリフィスからの流体の流体液滴／噴霧を受容する装置とを備えるシステム。

【請求項15】 基板が、複数の出口オリフィスのそれぞれが、複数の入口オリフィスのそれぞれに対応する、注入面上の複数の入口オリフィスおよび吐出面上の複数の出口オリフィス、ならびに複数の出口オリフィスのうち1つと複数の入口オリフィスのうちの対応する1つとの間に延びている複数の流路を有し、流体液滴／噴霧を受容する装置が、

それぞれの出口オリフィスから吐出された流体を受容するように位置決めされた、複数の流体受容壁を有する子プレートを備える、請求項14記載のシステム。

【請求項16】 流体を受容する装置が質量分析計装置である、請求項15記載のシステム。

【請求項17】 流体の液滴／噴霧を処理するシステムであって、
請求項1に記載の電気噴霧装置と、
該電気噴霧装置の入口オリフィスに流体を供給する装置とを備えるシステム。

【請求項18】 流体を供給する装置が、流体通路内の流体を入口オリフィス内に向けるように位置決めされた流体通路を備える、請求項17記載のシステム。

【請求項19】 流体通路が、間隔を置いて配置された複数のポストを含む、請求項18記載のシステム。

【請求項20】 ポストが、絶縁材料の外側コーティングを有する、請求項19記載のシステム。

【請求項21】 絶縁材料が、二酸化ケイ素、チッ化ケイ素、およびそれらの組合せからなる群より選択される、請求項20記載のシステム。

【請求項22】 基板が、
流体通路と流体連通している流体槽と、
該基板に流入した流体を流体槽内に向ける流体入口と、
流体を流体通路から該電気噴霧の入口オリフィスに向ける流体出口とをさらに備える、請求項17記載のシステム。

【請求項23】 基板が、互いに向かい合う第1および第2の表面を有し、流体槽および流体通路が基板の第1の表面のくぼみであり、該システムが、
流体槽および流体通路を覆うように基板の第1の表面に接合された第2の基板をさらに備える、請求項22記載のシステム。

【請求項24】 流体入口および流体出口が、基板の表面を貫通して延びている、請求項23記載のシステム。

【請求項25】 基板が、複数の流体通路と、複数の流体通路のうちの1つとそれぞれ流体連通している複数の流体槽と、該第2の基板に流入した流体を複数の流体槽のうちの1つに向ける複数の流体入口と、流体を流体通路から電気噴霧の入口オリフィスに向ける複数の流体出口とを備える、請求項22記載のシステム。

【請求項26】 基板が、互いに向かい合う第1および第2の表面を有し、流体を供給する装置が、

流体通路と流体連通している流体槽と、
該第2の基板に流入した流体を流体槽内に向ける流体入口と、
流体を流体通路から該電気噴霧の入口オリフィスに向ける流体出口とを備える
第2の基板を備え、

該基板が、流体槽および流体通路を覆うように第2の基板に接合されている、
請求項18記載のシステム。

【請求項27】 複数のポストが $2\mu\text{m}$ 以下の間隔を置いて配置されている、
請求項19記載のシステム。

【請求項28】 電気噴霧装置の出口オリフィスから流体の流体液滴／噴霧を
受容する装置をさらに備える、請求項17記載のシステム。

【請求項29】 以下の段階を含む、電気噴霧を生成する方法：
請求項7に記載の電気噴霧装置を設ける段階；
流体を流路を通し出口オリフィスを通して入口オリフィスに送り込む段階；
第1の電極に第1の電位を印可する段階；および
第2の電極に第2の電位を印可し、それによって、出口オリフィスから排出さ
れた流体が電気噴霧を形成する段階。

【請求項30】 電気噴霧が液滴の形である、請求項29記載の方法。

【請求項31】 電気噴霧が噴霧の形である、請求項29記載の方法。

【請求項32】 分光検出によって電気噴霧の成分を検出する段階をさらに含
む、請求項29記載の方法。

【請求項33】 分光検出が、紫外線吸収、レーザ誘導蛍光、および蒸発光散
乱からなる群より選択される、請求項32記載の方法。

【請求項34】 以下の段階を含む、質量分析方法：
電気噴霧装置の出口オリフィスからの流体の流体液滴／噴霧を受容する装置が
質量分析計である、請求項14に記載のシステムを設ける段階；
電気噴霧を生成するのに有効な条件の下で、流体を流路を通し出口オリフィス
を通して入口オリフィスに送り込む段階；および
電気噴霧を質量分析計内に噴射し、それによって流体が質量分析を受ける段階
。

【請求項35】 電気噴霧装置の入口オリフィスに流体を供給する装置が液体分離装置である、請求項17に記載のシステムを設ける段階を含む、質量分析方法であって、

流体が液体分離分析を受けるように流体を液体分離装置に通過させる段階、および

電気噴霧を生成するのに有効な条件の下で、流体を流路を通し出口オリフィスを通して入口オリフィスに送り込む段階を含む方法。

【請求項36】 液体分離分析が、毛管電気泳動、毛管誘電泳動、毛管電気クロマトグラフィ、および液体クロマトグラフィからなる群より選択される、請求項35記載の方法。

【請求項37】 電気噴霧装置の出口オリフィスからの流体の流体液滴／噴霧を受容する装置が質量分析計であり、且つ該電気噴霧装置の入口オリフィスに流体を供給する装置が液体分離装置である、請求項28に記載のシステムを設ける段階を含む、質量分析方法であって、

流体が液体分離分析を受けるように流体を液体分離装置に通過させる段階；

電気噴霧を生成するのに有効な条件の下で、流体を流路を通し出口オリフィスを通して入口オリフィスに送り込む段階；および

電気噴霧を質量分析計内に噴射し、それによって流体が質量分析を受ける段階を含む方法。

【請求項38】 液体分離分析が、毛管電気泳動、毛管誘電泳動、毛管電気クロマトグラフィ、および液体クロマトグラフィからなる群より選択される、請求項32記載の方法。

【請求項39】 流体を毛管を通じて通過させ、入口オリフィスと出口オリフィスを連結する通路を有する毛管と、

出口オリフィスの近傍で毛管を囲む第1の電極と、

第2の電位を付与する第2の電極とを備え、該第1および第2の電極が、出口オリフィスを囲む電界を形成するように位置決めされている、電気噴霧装置。

【請求項40】 第2の電位が流体に印可される、請求項39記載の電気噴霧装置。

【請求項41】 流体の液滴／噴霧を処理するシステムであって、
請求項39に記載の電気噴霧装置と、
該電気噴霧装置の出口オリフィスからの流体の流体液滴／噴霧を受容する装置
とを備えるシステム。

【請求項42】 流体を受容する装置が質量分析計である、請求項40記載の流
体の液滴／噴霧を処理する方法。

【請求項43】 電気噴霧を生成する方法であって、
請求項39に記載の電気噴霧装置を設ける段階、
流体を毛管を通し出口オリフィスを通して入口オリフィスに送り込む段階、
第1の電極に第1の電位を印可する段階、および
第2の電極を通して流体に第2の電位を印可する段階を含み、該第1および該
第2の電極が、出口オリフィスを囲む電界を形成するように位置決めされており
、それによって、出口オリフィスから排出された流体が電気噴霧を形成する方法
。

【請求項44】 電気噴霧装置の出口オリフィスからの流体の流体液滴／噴霧
を受容する装置が質量分析計である、請求項41に記載のシステムを設ける段階を
含む、質量分析方法であって、

電気噴霧を生成するのに有効な条件の下で、流体を毛管を通し出口オリフィス
を通して入口オリフィスに送り込む段階、および

電気噴霧を質量分析計内に噴射し、それによって流体が質量分析を受ける段階
を含む方法。

【請求項45】 電気噴霧装置を含む、流体の液滴／噴霧を処理するシステム
であって、該電気噴霧装置が、
注入面上の入口オリフィスと、
吐出面上の出口オリフィスと、
入口オリフィスと出口オリフィスとの間に延びている流路と、
吐出面内に延び、出口オリフィスを囲んでいる凹部とを備える、
注入面および注入面と向かい合う吐出面を有する基板；ならびに
流体通路と、

流体通路と流体連通している流体槽と、
装置に流入した流体を流体槽内に向ける流体入口と、
流体を流体通路から該電気噴霧の入口オリフィスに向ける流体出口とを備え、
該電気噴霧装置の入口オリフィスの断面積が流体通路の断面積と同じかそれ以下
である、電気噴霧装置に流体を供給する装置
を備えるシステム。

【請求項46】 以下の段階を含む、電気噴霧装置を製造する方法：

それぞれにフォトレジストがコーティングされた、互いに向かい合う第1および第2の表面を有する基板を設ける段階；

第1の表面上のフォトレジストを画像にさらし、第1の表面上にスポットの形のパターンを形成する段階；

パターンがフォトレジストの穴の形である、第1の表面上のフォトレジストを除去する段階；

第1の基板上のフォトレジストの穴に一致する材料を基板から除去し、第1の表面上のフォトレジストを貫通し基板を貫通して第2の表面上のフォトレジストに至る流路を形成する段階；

第2の表面上のフォトレジストを画像にさらし、第2の表面上のフォトレジストを貫通する流路の延長部を囲む環状パターンを形成する段階；

環状パターンが存在する第2の表面上のフォトレジストを除去する段階；

第2の表面上のフォトレジストのパターンが除去された部分と一致する材料を基板から除去し、部分的に基板内に延びる環状凹部を形成する段階；ならびに

基板の第1および第2の表面からすべてのコーティングを除去し、電気噴霧装置を形成する段階。

【請求項47】 基板がシリコンであり、フォトレジストのコーティングと基板との間に二酸化ケイ素の層が存在する、請求項46記載の方法であって、

第1の表面上のフォトレジストを除去する段階の後、第1の表面から二酸化ケイ素を除去する段階；および

第2の表面上のフォトレジストを除去する段階の後、第2の表面から二酸化ケイ素を除去する段階

をさらに含む方法。

【請求項48】 以下の段階を含む電気噴霧装置を製造する方法：

それぞれにフォトレジストがコーティングされた、互いに向かい合う第1および第2の表面を有する基板を設ける段階；

第1の表面上のフォトレジストを画像にさらし、実質的に位置合わせされた少なくとも3つのスポットの形態のパターンを第1の表面上に形成する段階；

パターンが、フォトレジストのスポットが存在していた部分に対応するフォトレジストの3つの穴の形である、第1の基板上のフォトレジストを除去する段階；

第1の表面上のフォトレジストのパターンが除去された部分と一致する材料を基板から除去し、2つの外側流路に位置合わせされた中央流路を形成し、該流路が、第1の表面上のフォトレジストを貫通して基板内に延びており、該中央流路が、第2の表面上のフォトレジストまで延びている外側流路と比べて、基板の第2の表面からより遠くまで延びるように、外側流路よりも小さな直径を有する段階；

第2の表面上のフォトレジストおよび基板の一部を貫通する中央流路の延長部と一致するスポットを囲む環状パターンを形成する画像に、第2の表面上のフォトレジストをさらす段階；

スポットを囲む環状パターンが存在する第2の表面上のフォトレジストを除去する段階；

第2の表面上のフォトレジストのパターンが除去された部分と一致する材料を基板から除去し、基板ならびに第1および第2の表面上のフォトレジストを貫通して延びる中央流路を囲み、部分的に基板内に延びている環状凹部（recess）を形成する段階；

基板の第1および第2の表面からすべてのコーティングを除去する段階；ならびに

基板のすべての表面に絶縁材料をコーティングし、電気噴霧装置を形成する段階。

【請求項49】 基板がシリコンであり、フォトレジストのコーティングと基

板との間に二酸化ケイ素の層が存在する請求項48記載の方法であって、以下の段階を更に含む方法：

第1の表面上のフォトリソistを除去する段階の後、第1の表面から二酸化ケイ素を除去する段階；および

第2の表面上のフォトリソistを除去する段階の後、第2の表面から二酸化ケイ素を除去する段階。

【請求項50】 絶縁材料が、二酸化ケイ素、窒化ケイ素、およびそれらの組合せからなる群より選択される、請求項48記載の方法。

【請求項51】 以下の段階を含む液体分離装置を形成する方法：

それぞれにフォトリソistがコーティングされた、互いに向かい合う第1および第2の表面を有する基板を設ける段階；

第1の表面上のフォトリソistを画像にさらし、複数のスポットの形態のパターンを第1の表面上に形成する段階；

パターンが、フォトリソistのスポットが存在していた部分に対応するフォトリソistの複数の穴の形態である、第1の基板上的フォトリソistを除去する段階；

第1の表面上のフォトリソistのパターンが除去された部分と一致する材料を基板から除去し、基板の第1の端部の近傍の大きな槽と、槽と比べて基板の第2の反対側の端部により近い複数のより小さな穴とを形成し、該槽および穴が、第1の表面上のフォトリソistを貫通して部分的に基板内に延びる段階；

より小さな穴および槽の表面にコーティングを満たす段階；

槽の表面上のコーティング、充填された穴、および第1の表面上のフォトリソistの上にさらなるフォトリソist層を塗布する段階；

さらなるフォトリソistを画像にさらし、一方のスポットが、槽の一部であった部分と一致し、他方のスポットが、充填された穴と比べて基板の第2の端部により近くに位置するスポットの形態のパターンを形成する段階；

パターンが存在するさらなるフォトリソistを除去し、フォトリソistのスポットが存在していた部分に対応する穴を形成する段階；

さらなるフォトリソistのパターンが除去された部分と一致する材料を基板か

ら除去して一対の流路を形成し、第1の流路が、槽が存在していた部分を貫通して第2の表面上のフォトリソまで延び、第2の流路が、基板を貫通して、第2の表面上のフォトリソの、充填された穴と比べて基板の第2の端部により近い位置まで延びる段階；

基板の第1および第2の表面からすべてのコーティングを除去する段階；ならびに

基板のすべての表面に絶縁材料をコーティングし、電気噴霧装置を形成する段階。

【請求項52】 さらなるフォトリソのパターンが除去された部分と一致する材料を基板から除去する段階と、すべてのコーティングを除去する段階との間に、

第2の表面上のフォトリソを貫通する第1の流路の延長部を囲む環状パターンを形成する画像に第2の表面上のフォトリソをさらす段階；

環状パターンが存在する第2の表面上のフォトリソを除去する段階；及び第2の表面上のフォトリソのパターンが除去された部分と一致する材料を基板から除去し、基板ならびに第1および第2の表面上のフォトリソを貫通して延びる第1の流路を囲み、部分的に基板内に延びている環状凹部を形成する段階をさらに含む、請求項51記載の方法。

【請求項53】 基板がシリコンであり、かつフォトリソのコーティングと基板との間に二酸化ケイ素の層が存在し、

第1の表面上のフォトリソを除去する段階の後、第1の表面から二酸化ケイ素を除去する段階；ならびに

第2の表面上のフォトリソを除去する段階の後、第2の表面から二酸化ケイ素を除去する段階をさらに含む、請求項52記載の方法。

【請求項54】 絶縁材料が、二酸化ケイ素、チタニウム酸化物、およびそれらの組合せからなる群より選択される、請求項51記載の方法。

【請求項55】 基板から材料を除去する段階が、基板にポストをさらに形成する、請求項51記載の方法。

【請求項56】 ポストがシリコンであり、

シリコン・ポストを酸化させて二酸化ケイ素ポストを生成する段階を更に含む
、請求項55記載の方法。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

本出願は、1999年3月2日に出願された米国仮特許出願第60/122972号の恩典を請求するものである。

【0002】**発明の分野**

本発明は、全般的には、微小電気機械システム（MEMS）技術を使用して製造された一体型小形流体システムに関し、特に、液滴の形でまたは流体の電気噴霧として流体を供給することのできる一体型モノリシック超小形供給ノズルに関する。

【0003】**発明の背景**

薬物の発見および開発における新しい傾向のために、分析技法に対する新たな要求が生じている。たとえば、新しいリード化合物を発見するか、またはリード化合物の変形物を生成するときには組合せ化学が使用されることが多い。組合せ化学技法では、数千個の化合物（組合せライブラリ）を比較的短時間（数日ないし数週間程度）で生成することができる。このような多数の化合物の生物学的活動をタイムリーにかつ効率的に試験するには、各候補化合物の特性を迅速に評価できるようにする高スループットのスクリーニング方法が必要である。

【0004】

組合せライブラリの各化合物は、分子目標に対して同時に試験されることが多い。たとえば、比色測定を使用する酵素アッセイは96ウェルプレートで行うことができる。各ウェル内の酵素のアリコットが数十個の化合物と組み合わせられる。効果的な酵素阻害剤は、通常酵素反応による色の発生を妨げ、アッセイ結果の分光（または視覚）評価を迅速に行えるようにする。各ウェルに10個の化合物が存在する場合、プレート全体で960個の化合物を選別することができ、105枚のプレートで10万個の化合物を選別することができ、したがって、化合物の生物学的スクリーニングを自動的に迅速に行うことができる。

【0005】

生物学的スクリーニング・データの妥当性を評価するために、結合ライブラリおよび結合ライブラリに含まれる化合物の品質が使用されている。各化合物または統計的に適切な数の化合物について正しい分子量が化合物の純度で同定されていることの確認は、結合ライブラリの品質の2つの重要な尺度である。化合物は、各ウェルから溶液の一部を除去し、質量分析計に結合された液体クロマトグラフィまたは毛管電気泳動機器などの分離装置に内容物を注入することによって分析的に特徴付けることができる。このような方法が各分析に約5分かかると仮定した場合、この方法が完全に自動化され1日24時間稼動するものと仮定すると、105枚の96ウェルプレートの内容物を分析するのにかかる時間は1か月を超える。このようなライブラリの分析的特徴付けに対してずっと大きな制約を課す新しい化学実体のスクリーニングに、384個および1536個のウェルを含むずっと大形のウェルプレートが組み込まれている。

【0006】

結合化学、分子生物学、および新規のマイクロチップ化学装置の最近の技術的發展によって、新しい種類の供給装置が必要になっている。結合化学の応用分野では、薬品に対して不活性であり、1マイクロリットル未満の液体を高密度フォーマットで供給する十分に確立されたサンプル供給システムが必要である。このようなシステムは、再現性が高く、かつ全体的な供給時間が短い必要がある。現行の供給技法ではシリアル噴射方式が使用されている。シリアル・ディスペンサの用途は、高密度フォーマットへの移動が進行するにつれて全体的な供給時間が短くなるので、基本的に限られている。たとえば、結合化学応用分野では、それぞれが4個のモノマーで構成された100万個の離散化合物のライブラリを合成する場合、合計で 4×10^6 回の供給ステップが必要である。(供給時間、洗浄、位置決めを考慮して)各供給ステップに3秒かかる場合、すべての試薬を供給するための時間は、合計で 12×10^6 秒、すなわち3333時間、すなわち139日である。したがって、高密度フォーマットでは、供給を並行して行わなければならない。並行供給を高密度フォーマットで作用させるには、供給装置が、すべての供給ユニットを対応する収容ウェル内に同時に位置決めできるほど小形でなければならない。この場合、ディスペンサは比較的小形である必要がある。高密度フォー

ットにおいてウェルの数が10000個を超えるときには、供給装置間の間隔を $100\mu\text{m}$ 以下にする必要がある。また、ディスペンサを実際的なものにするために、装置は、少量(10^{-9} ないし 10^{-12} L)の液体を供給しなければならず、かつ動作するのに必要な容積はちいさくなければならない。

【0007】

マイクロデバイス用の少量の液体を供給するために、圧電供給ユニットも使用されている。しかし、圧力ディスペンサにはいくつかの問題がある。現在、個々のディスペンサの最も密な間隔は、4個のアレイにおいて $330\mu\text{m}$ である。現行の圧電設計および製造方法により、下流側装置の特徴のために、互いに隣接して位置決めできるディスペンサの数は限られている。また、供給容積が小さいにもかかわらず、サンプル要件はかなり高い。

【0008】

新規のDNA配列方法によって、膨大な量の遺伝子配列データが生成されている。この多量の新しい情報によって、病気の過程のメカニズムに対する新規の洞察が形成されている。特に、急速に発展しているゲノム分野によって、薬物を発見するための新しい目標が迅速に同定できるようになった。個人間の遺伝子の相違の判定により、個人の特定の遺伝子プロファイルに基づいて各個人固有の薬物を供給する可能性が開けている。細胞毒性、特異性、およびその他の薬学的特性に関する試験を、費用のかかる動物試験および臨床試験ではなく高スループットのアッセイで実施できるようになった。したがって、薬物開発プロセスの初期に潜在的な薬物またはリード化合物を詳細に特徴付けることによって、時間と経費の両方を著しく節約することができる。

【0009】

これらの新規の目標に関する実現可能なスクリーニング方法の開発は、アッセイの結果を分析する迅速分離・分析技法が利用できるかどうか依存することが多い。たとえば、候補薬物の潜在的な有毒代謝生成物に対するアッセイでは、候補薬物とその候補の代謝生成物との両方を同定する必要がある。特異性に関するアッセイでは、ウイルスのプロテアーゼや哺乳類のプロテアーゼなど2つの分子目標に異なるように結合する化合物を同定する必要がある。

【0010】

したがって、評価プロセスの初期に薬物の薬物動学的プロファイルを得るための効率的なプロテオミック・スクリーニング方法を提供すると有利である。新規の化合物が人体にどのように吸収され、どのように代謝されるかを理解することにより、治療効果が高まる可能性があるかどうかを予測することができる。

【0011】

膨大な数の新規の化合物が日々生成されているので、薬物の発見に関して潜在的な医療価値を有する分子を同定する改良されたシステムも必須である。したがって、潜在的な薬物候補を同定するための、化合物目標反応の高スループット・スクリーニングおよび同定が必須である。

【0012】

液体クロマトグラフィ (LC) は、続いて行われる、分析および／または同定される流体の成分の分離のための十分に確立された分析方法である。従来、液体クロマトグラフィでは、直径 $5\mu\text{m}$ の密に詰め込まれた粒子が満たされた、内径 4.6mm 、長さ 25cm の寸法を有する円筒形チューブなどの分離カラムが利用されている。最近では、より短いカラムで直径 $3\mu\text{m}$ の粒子が使用されている。この小さな粒径により、静止相を形成する様々な化学作用によって修正できる大きな表面積が得られる。カラム寸法および粒径に基づく最適化された流量でLCカラムから液体溶離液が汲み出される。この液体溶離液を移動相と呼ぶ。LCカラムの前に移動相に、ある体積のサンプルが注入される。サンプル中の分析物は、各分析物ごとの分配係数に基づいて静止相と相互作用する。分析物が、静止相と相互作用する時間が長ければ長いほど、分配係数が大きくなり、分析物がLCカラム内に保持される時間が長くなる。移動相における分析物の拡散率 (移動相物質移動) も分配係数に影響を与える。移動相物質移動は、粒径が $2\mu\text{m}$ よりも大きいときに分離カラムの性能を制限する可能性がある (Knox J, J. H. J. 著 J. Chromatogr. Sci. 18:453 ページないし461ページ (1980年))。静止相サポートとしてより小さな粒径を使用するとクロマトグラフィ分離が向上する。

【0013】

LCカラムの目的は、選択された検出器からの各分析物ごとの固有の反応を定量

測定または定性測定について得られるように分析物を分離することである。LCカラムの分離能力は、カラムの寸法および静止相を支持する粒径によって決定される。LCカラムが所与の分析物を分離する能力の尺度を理論段数 N と呼ぶ。分析物の保持時間は、移動相成分および分析物の分配係数を変えることによって調整することができる。所与の分析物の分配係数に関して、実験および基本的に理解することによって、どの静止相を選択するかが決定される。

【0014】

LC分析のスループットを高めるには、LCカラムの寸法および静止相粒径を小さくする必要がある。LCカラムの長さを25cmから5cmに短くすると、分析物の保持時間が係数5だけ小さくなる。同時に、理論段が5倍少なくなる。5 μm の粒子を詰め込まれた長さ25cmのカラムの理論段を維持するには、5cmのカラムに1 μm の粒子を詰め込む必要がある。しかし、そのような小さな粒子を使用すると、多くの技術的な問題が起こる。

【0015】

これらの技術的な問題の1つは、このようなカラムのそれぞれに移動相を押し込むことによって生じる背圧である。この背圧は、移動相を所与の流量でLCカラムから汲み出すことによって、分離カラム内で生成される圧力の尺度である。たとえば、5 μm の粒子が詰め込まれた内径4.6mm長さ25cmのカラムの典型的な背圧では、流量1.0mL/分で100バールの背圧が生成される。1 μm の粒子が詰め込まれた5cmのカラムは、5 μm の粒子が詰め込まれた25cmのカラムの5倍高い背圧を生成する。大部分の市販のLCポンプは、動作圧が400バール未満に制限されており、したがって、このような小さな粒子を有するLCカラムの使用は実現不能である。

【0016】

LCカラム上で分離された分析物の検出は従来、分光検出器を使用することによって行われている。分光検出器は、分離された成分を検出するのに適した波長による励起後の屈折率、紫外線および／または可視光線吸収、または蛍光の変化に依存する。また、LCカラムの溶出液を噴霧し、カラムから溶出する分析物の光散乱特性を測定するチャンバに吹き込まれるエアロゾルを生成することができる。

あるいは、分離された成分を液体クロマトグラフィカラムから分析用の他の種類の分析器具に送り込むことができる。分離効率および分析感度を維持するために、LCカラムから検出器に送られる体積は最小限に抑えられる。分離カラムから直接得られるものではないすべてのシステム体積を、死体積または余分なカラム体積と呼ぶ。

【0017】

液体分離技法をナノスケールに小型化する場合、カラムの内径を小さくし ($<100\mu\text{m}$)、移動相流量を低くする (即ち、 $<300\text{nL/分}$) 必要がある。現在、毛管ゾーン電気泳動 (CZE)、ナノLC、開管液体クロマトグラフィ (OTLC)、毛管エレクトロクロマトグラフィ (CEC) などの技法は、従来のスケールの高性能液体クロマトグラフィ (HPLC) に勝る多数の利点を実現している。これらの利点には、分離効率が高くなること、高速分離、低体積サンプルの分析、および二次元技法同士の結合が可能であること含まれる。小型分離技法を使用する場合の1つの問題は、小さなピーク体積をどのように検出するかと、このような小さな体積を許容できる検出器の数が限られていることである。しかし、J.N. Alexander IVら著 Rapid Commun. Mass Spectrom. 12:1187ページないし1191ページ (1998年) に示されたように、低流量液体分離技法を電気噴霧質量分析計と結合することにより、うまく適合する技法同士が組み合わせられる。毎分数ナノリットル程度の流量での電気噴霧を「ナノ電気噴霧」と呼ぶ。

【0018】

毛管電気泳動は、小さな毛管内の分子の電気泳動性および／または流体の電気浸透流を利用して流体の成分を分離する技法である。通常、内径 $100\mu\text{m}$ 以下の融解シリカ毛管に、電解液を含む緩衝液が満たされる。毛管の各端分が、緩衝電解液を含む分離流体容器内に配置される。一方の緩衝容器内にポテンシャル電圧が配置され、他方の緩衝容器内に第2のポテンシャル電圧が配置される。正および負に荷電された種が、緩衝容器に印可された2つのポテンシャル電圧によって確立される電界の影響を受けて毛管内で互いに反対方向に移動する。電気浸透流は、荷電された種が、印可された電界の影響を受けて、緩衝溶液から移動することによる、毛管の壁に沿った流体流として定義される。いくつかの分子は、溶液中

には荷電種として存在し、分子種の電荷質量比に基づいて毛管内で移動する。この移動は、電気泳動移動度として定義される。流体の各成分の電気浸透流および電気泳動移動は、各流体成分ごとの全体的な移動を決定する。電気浸透流から得られる流体流プロファイルは、分離流路の壁に沿った摩擦抗力が低下するために平坦である。このため、圧力駆動流のために流体プロファイルが放物線状になる液体クロマトグラフィと比べて分離効率が改善される。

【0019】

毛管電気クロマトグラフィは、液体クロマトグラフィに典型的な固体静止相を詰め込まれた毛管カラム内で電気浸透分離法の電気駆動流特性を利用する混成技法である。毛管電気クロマトグラフィは、反転相液体クロマトグラフィの分離力と毛管電気泳動の高い効率を結合したものである。電気浸透流から得られる流量プロファイルは、圧力駆動流から得られる放物線状の流量プロファイルと異なり、分離流路の壁に沿った摩擦抗力が低下するために平坦であるので、液体クロマトグラフィを介した毛管電気クロマトグラフィ分離ではより高い効率を得ることができる。さらに、毛管電気クロマトグラフィでは、電気浸透流によって背圧が生成されないので、液体クロマトグラフィよりも小さな粒径を使用することができる。電気泳動とは異なり、毛管電気クロマトグラフィは、液体クロマトグラフィ分離メカニズムを使用することによってカラム粒子の静止相と移動相との間で分析物が分配されるので中立分子を分離することができる。

【0020】

多数のサンプルを迅速に分析するためのマイクロチップに基づいた分離装置が開発されている。他の従来型の分離装置と比べて、これらのマイクロチップに基づいた分離装置では、サンプル・スループットがより高くなり、サンプルおよび試薬の消費量が少なくなり、薬品廃棄量が少なくなる。マイクロチップに基づいた分離装置では、ほとんどの適用に対して、毎分約1ナノリットルないし300ナノリットル (nL) の範囲である。マイクロチップに基づいた分離装置の例には、毛管電気泳動 (「CE」)、毛管電気クロマトグラフィ (「CEC」)、および高性能液体クロマトグラフィ (「HPLC」) 用の分離装置が含まれる (Harrisonら著 *Science* 261: 859ページないし897ページ (1993年) ; Jacobsonら著 *Anal. Chem.* 66:

1114ページないし1418ページ（1994年）； Jacobsonら著Anal. Chem. 66: 2369ページないし2373ページ（1994年）； Kutterら著Anal. Chem. 69: 5165ページないし5171ページ（1997年）、およびHeら著Anal. Chem. 70: 3790ページないし3797ページ（1998年））。このような分離装置は、他の従来の分析器具と比べて、高速の分析が可能であり、改善された精度および信頼性を実現する。

【0021】

Heら著Anal. Chem. 70: 3790ページ～3797ページ（1998年）の研究には、ガラス基板で製造できるいくつかの種類の構造が示されている。この研究では、同一位置に配置された各モノリシック支持構造（またはポスト）を、反応性イオン・エッチング（RIE）技法を使用して、ガラス基板に再現可能にエッチングできることが示されている。現在、ガラス基板に対する異方性RIE技法は、深さが $20\mu\text{m}$ 以下のエッチング微細形状に制限されている。この研究では、深さが $10\mu\text{m}$ である、 $5\mu\text{m} \times 5\mu\text{m}$ の矩形のポストが示されており、これよりも深さの大きな構造を実現するのは困難であったと述べられている。各ポストはまた、 $1.5\mu\text{m}$ だけ分離されている。各ポストは、LCカラムおよびCECカラム中の粒子と同様に静止相を支持する。これらのポストの、従来のLCおよびCECに勝る利点は、静止相支持構造が基板に対してモノリシックであり、したがって動かないことである。

【0022】

Heらはまた、分離流路の全長にわたって一定の断面積を維持することの重要性を説明している。断面積が大きく変動すると、圧力駆動流システムの圧力を降下することができる。界面動電駆動流システムでは、分離流路の長さに沿った断面積が大きく変動すると、流量が制限され、分離流路内に気泡を形成しうる。分離流路内を流れる流体は、可動溶媒イオンのソースおよびキャリアとして機能するので、分離流路内に気泡が形成されると、電気浸透流が妨害される。

【0023】

電気噴射イオン化によって液体サンプルの大気圧イオン化が実現される。電気噴霧プロセスにより、蒸発時に、溶液に含まれる種を表すイオンを生成する高荷電液滴が形成される。質量分析計のイオン・サンプリング・オリフィスを使用して、このような気相イオンを質量分析のためにサンプリングすることができる。

電気噴霧システム50の概略図を図1Aに示す。毛管52から出る導電性流体または部分的に導電性の流体と抽出電極54との間に十分な電位差 V_{spray} が印可され、毛管56の先端または端部から放出されるある濃度の電界線が生成されるときに、電気噴霧が生成される。質量分析計のイオン・サンプリング・オリフィスに設けられた抽出電極などの抽出電極に対して、毛管の先端に正の電圧 V_{spray} が印可されると、電界によって、流体中に正に荷電されたイオンは、毛管の先端にある流体の表面に移動する。質量分析計のイオン・サンプリング・オリフィスに設けられた抽出電極などの抽出電極に対して、毛管の先端に負の電圧 V_{spray} が印可されると、電界によって、流体中に負に荷電されたイオンは、毛管の先端にある流体の表面に移動する。

【0024】

流体の表面上の溶媒イオンの斥力が、電気噴霧されている流体の表面張力を超えると、毛管56の先端から伸びるテイラー・コーン (Taylor cone) 58と呼ばれるコーンの形状にある体積の流体が引き込まれる。テイラー・コーンの先端から液体ジェット60が伸び、この液体ジェット60は不安定になり、荷電液滴62を生成する。このような小さな荷電液滴は抽出電極54の方へ引かれる。小さな液滴の荷電量が多くなり、液滴から溶媒が蒸発することにより、電気噴霧されている流体中の分析物分子上に存在する液滴が過度に荷電される。荷電された分子およびイオンは、質量分析ができるように質量分析計のイオン・サンプリング・オリフィスに引き込まれる。この現象はたとえば、Doleら著Chem. Phys. 49:2240 (1968年) およびヤマシタら著J. Phys. Chem. 88: 4451 (1984年) に記載されている。電気噴霧を開始するのに必要なポテンシャル電圧は、たとえばSmith著IEEE Trans. Ind. Appl. 1986、IA-22:527ページないし535ページ (1986年) に記載されているように溶液の表面張力に依存する。通常、電界は約 10^6 V/m程度である。毛管の物理的サイズおよび流体の表面張力は、電気噴霧を開始するのに必要な電界線の密度を決定する。

【0025】

溶媒イオンの斥力が、毛管の先端から出る流体の表面張力に打ち勝つのに十分な力でないとき、図1Bに示すように荷電が不十分である大きな液滴が形成される

。毛管52から出る導電性流体または部分的に導電性の流体と電極との間に印可される電位差 V_{droplet} が、テイラー・コーンを形成する流体表面張力に打ち勝つのに十分な電位差でないときには、流体液滴64が生成される。

【0026】

R. B. Cole、ISBN 0-471-14564-5、John Wiley & Sons, Inc、ニューヨークによって編集されたElectrospray Ionization Mass Spectrometry: Fundamentals, Instrumentation, and Applicationsは、電気噴霧の基本的な研究の多くについて概略的に説明している。電気噴霧の原則を説明するために、いくつかの数学的モデルが生成されている。数式1は、接地電位に保持された対電極から距離 d の位置に電圧 V_c が印可された場合の、半径 r_c の毛管の先端における電界 E_c を定義している。

【数1】

$$E_c = \frac{2V_c}{r_c \ln(4d/r_c)} \quad (1)$$

【0027】

毛管の先端に流れる流体のテイラー・コーンおよび液体ジェットとを形成するのに必要な電界 E_{on} は、次式のように近似される。

【数2】

$$E_{\text{on}} \approx \left(\frac{2\gamma \cos \theta}{\epsilon_0 r_c} \right)^{1/2} \quad (2)$$

式中、 γ は流体の表面張力であり、 θ はテイラー・コーンの半角であり、 ϵ_0 は真空の誘電率である。数式3は、数式1と数式2を組み合わせることによって導かれたものであり、流体の毛管からの電気噴霧を開始するのに必要な開始電圧 V_{on} を近似している。

【数3】

$$V_{on} \approx \left(\frac{r_c \gamma \cos \theta}{2\epsilon_0} \right)^{1/2} \ln(4d/r_c) \quad (3)$$

【0028】

図1Cのグラフは、500V、750V、および1000Vの開始電圧と、所与の外径を有する毛管の先端からの電気噴霧を受けている流体の表面張力との関係を示している。対電極から毛管先端までの距離は、2mmに固定された。曲線の下方に位置する流体表面張力と毛管直径とを組み合わせることによって、所与の開始電圧を使用して安定な電気噴霧が生成される。数式3を調べるとわかるように、必要な開始電圧は、対電極からの距離ではなく毛管半径に依存する。

【0029】

CE、CEC、およびLCで一般に使用されているすべての流体の安定な電気噴霧を形成することのできる電気噴霧装置を定義することが望ましい。このような分離用の移動相として、一般に使用されている溶媒の表面張力は100%水（ $\gamma=0.073\text{N/m}$ ）から100%メタノール（ $\gamma=0.0226\text{N/m}$ ）の範囲である。図1Cは、電気噴霧流体の表面張力が増大するにつれて、一定の毛管直径の電気噴霧を開始するのに必要な開始電圧が高くなることを示している。一例として、1000Vの開始電圧を用いて100%水溶液を電気噴霧するには、先端直径が $14\mu\text{m}$ の毛管が必要である。M. S. Wilmsら著 *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes* 136:167ページないし180ページ（1994年）の研究ではまず、外径が $5\mu\text{m}$ になるまで引っ張られた融解シリカ毛管からの、25nL/分の流量のナノ電気噴霧を示している。具体的には、電気噴霧を備えた質量分析計のイオン・サンプリング・オリフィスから1mmないし2mmの距離で600Vないし700Vの電圧を印可することにより、内径が $2\mu\text{m}$ で外径が $5\mu\text{m}$ になるまで引っ張られた融解シリカ毛管で25nL/分のナノ電気噴霧が実現された。

【0030】

API質量分析計のイオン・サンプリング・オリフィスの前方の電気噴霧では、毛管から流れる液体に存在する分析物分子によって、質量分析計検出器から定量応答が生成される。電気噴霧の1つの利点は、質量分析計によって測定される分

析物の応答が流体中の分析物の濃度に依存し、流体の流量には依存しないことである。所与の濃度の溶液中の分析物の応答は、電気噴霧を質量分析計を組み合わせ使用した場合、流量が100 μ L/分でも100nL/分でも同等である。D. C. Galeら著Rapid Commun. Mass Specrom. 7:1017 (1993年) は、分析物のイオン化効率が高まることによって、より低い流量でより高い電気噴霧感度が達成されることを示している。

【0031】

マイクロチップに基づいた分離用の電気噴霧装置を製造する試みがなされている。Ramseyら著Anal. Chem. 69: 1174ページないし1178ページ (1997年) は、電気噴霧質量分析計と結合されたマイクロチップに基づいた分離装置について説明している。Jacobsonら著Anal. Chem. 66: 1114ページないし1118ページ (1994年) およびJacobsonら著Anal. Chem. 66: 2369ページないし2373 (1994年) を含む、この研究グループによる以前の研究では、オンチップ蛍光検出を使用したインプレッシブ分離が示されている。これより新しい研究では、平面状ガラス・マイクロチップの縁部からの90nL/分のナノ電気噴霧が示されている。マイクロチップに基づいた分離流路は、深さ10 μ m、幅60 μ m、長さ33mmの寸法を有する。90nL/分の流量を生成するために電気浸透流が使用されている。API質量分析計のイオン・サンプリング・オリフィスから3mmないし5mmの距離にあるマイクロチップの縁部で分離流路から出る流体に4800Vの電圧を印可することによって電気噴霧が生成される。マイクロチップの縁部からテイラー・コーンおよび安定なナノ電気噴霧が形成される前にマイクロチップの縁部に約12nLのサンプル流体が収集される。このマイクロチップに基づいた分離流路の容積は19.8nLである。毛管電気泳動または毛管電気クロマトグラフィ分離後のこのマイクロチップ装置の縁部からナノ電気噴霧は実際的なものではない。というのは、このシステムは、カラム（流路）体積の約60%の死体積を有するからである。さらに、この装置は平坦な表面を形成し、したがって、電気噴霧を形成するための物理的凹凸が比較的少ないため、電気噴霧を開始する場合に、流体表面張力に打ち勝つために実際的でないほど高い電圧を必要とする。

【0032】

Xu e, Qら著Anal. Chem. 69: 426ページないし430ページ (1997年) も、深さ25 μm 、幅60 μm 、長さ35mmないし50mmの閉流路を有する平面状ガラス・マイクロチップの縁部からの安定なナノ電気噴霧について説明している。API質量分析計のイオン・サンプリング・オリフィスから3mmないし8mmの距離にあるマイクロチップの縁部で分離流路から出る流体に4200Vの電圧を印可することによって電気噴霧が形成される。流量100nL/分ないし200nL/分でガラス・マイクロチップにサンプル流体を供給するためにシリンジ・ポンプが使用されている。ガラス・マイクロチップの縁部は、ナノ電気噴霧の安定性をわずかに向上させる平坦な表面からのナノ電気噴霧に伴う難点のいくつかを軽減するために疎水性コーティングで処理されている。それにもかかわらず、マイクロチップの縁部のテイラー・コーンの体積は、分離流体の容積と比べて過度に大きく、したがって、マイクロチップの縁部から直接電気噴霧を行うこの方法は、クロマトグラフィ分離装置と組み合わせられたときに実際的な方法ではなくなってしまう。

【0033】

T. D. Leeら著1997 International Conference on Solid-State Sensors and Actuators Chicago、927ページないし930ページ (1997年6月16日～19日) は、直径または幅1 μm ないし3 μm 、長さ40 μm のシリコン・マイクロチップの縁部にノズルを形成し、API質量分析計のイオン・サンプリング・オリフィスから0.25mmないし0.4mmの距離にあるマイクロチップ全体に4000Vの電圧を印可するマルチステップ・プロセスについて説明している。質量分析計のイオン・サンプリング・オリフィスに非常に近接した位置にノズルを配置して電気噴霧を形成するには比較的高い電圧が必要であるので、この装置の電気噴霧は非効率的であり、イオンがオリフィスに入る前に液滴を十分に蒸発させることができない。マイクロチップの縁部からノズルを延ばすと、ノズルが誤って破壊される可能性がある。最近、T. D. Leeらは、1999 Twelfth IEEE International Micro Electro Mechanical Systems Conference (1999年1月17日～21日) で、表面の近傍で電界の制御が不十分になるこの現象に打ち勝つために、電気噴霧構成要素がマイクロチップの縁部を2.5mmだけ越えて延びるように製造される、同じ概念を発表した。

【0034】

すべての上述の装置で、マイクロチップの縁部からの電気噴霧の生成は、制御の不十分なプロセスである。これらの装置は、安定で再現性の高い電気噴霧を生成するのに必要なノズルおよびノズルの周りの電界を形成しない。他の態様では、融解シリカ毛管の小さなセグメントが、チップの縁部に別々にかつ個別に取り付けられる。このプロセスは、基本的に費用効率が悪くかつ信頼性が低く、チップ設計に空間上の制約を課し、したがって製造に適していない。

【0035】

したがって、制御可能な噴霧を行う電子噴霧装置と、容易に再現可能でありかつ大量生産が可能であるような装置を製造する方法とを提供することも望ましい。

【0036】

Laermerらの米国特許第5501893号は、容易に再現可能で制御可能な、深さの大きな垂直構造を製造する方法を実現するシリコンの異方性プラズマ・エッチング（ボッシュ・プロセス）法を報告している。このシリコン異方性プラズマ・エッチングには2段階プロセスが組み込まれている。ステップ1は、六フッ化硫黄（SF₆）の反応性イオン・エッチング（RIE）ガス・プラズマを使用する異方性エッチ・ステップである。ステップ2は、シリコン基板の垂直表面上にポリマーを堆積させる不動態化ステップである。この重合ステップでは、ステップ1で露出された垂直表面上にエッチ・ストップが形成される。エッチングおよび不動態化から成るこの2ステップ・サイクルは、所望の構造の深さが得られるまで繰り返される。この異方性プラズマ・エッチングは、エッチングされている微細形状のサイズに応じて、シリコン3 μ m/分を超えるエッチング速度を実現する。このプロセスでは、シリコンのエッチングの、二酸化ケイ素またはレジストに対する選択性が100:1を超える。この選択性は、深さの大きなシリコン構造が必要であるときに重要である。Laermerらは、1999 Twelfth IEEE International Micro Electro Mechanical Systems Conference（1999年1月17日～21日）で、ボッシュ・プロセスの改良態様を報告した。この改良には、10 μ m/分に近いエッチング速度、二酸化ケイ素マスクに対する300:1を超える選択性、サイズが様々である微細形状に対するより一様なエッチング速度が含まれる。

【0037】

シリコンおよびシリコンベースの材料の電気的特性は、十分に特徴付けされている。電気絶縁性を実現するために、シリコン基板の表面で成長させるかまたは該表面に堆積させた二酸化ケイ素層およびチッ化ケイ素層を使用することもよく知られている。二酸化ケイ素層は、炉内で熱によって所望の厚さに成長させることができる。チッ化ケイ素は、低圧化学蒸着（LPCVD）を使用して堆積させることができる。装置の表面にポテンシャル電圧を印可することができるようにこれらの表面にさらに金属を蒸着することができる。二酸化ケイ素とチッ化ケイ素は共に、装置の表面に印可されるポテンシャル電圧とは異なるポテンシャル電圧を基板に印可できるようにする電気絶縁体として機能する。チッ化ケイ素層の重要な特徴は、シリコン基板と、二酸化ケイ素と、装置と接触する流体サンプルとの間に水分のバリアが形成されることである。チッ化ケイ素は、水およびイオンが二酸化ケイ素層を通してシリコン基板まで拡散し、流体とシリコン基板との間に電氣的破壊が起こるのを防止する。シリコンベースの装置に化学的機能を付与するために、二酸化ケイ素、金属、およびその他の材料の追加層をチッ化ケイ素層上にさらに堆積させることができる。

【0038】

本発明は、従来の電気噴霧システムの欠陥を解消することに関する。

【0039】

発明の概要

本発明は、注入面と、注入面と向かい合う吐出面とを有する基板を備え、基板が一体的なモノリスである電気噴霧装置に関する。注入面上に入口オリフィスが位置決めされ、それに対して、吐出面上に出口オリフィスが位置決めされている。入口オリフィスと出口オリフィスとの間に流路が延びている。出口オリフィスを凹部が囲んでおり、この凹部は注入面と吐出面との間に位置決めされている。この電気噴霧装置は、基本的に、基板に第1の電位を付与するために基板に取り付けられた第1の電極と、第2の電位を付与する第2の電極から成る電圧印可システムを有し、第1および第2の電極は、出口オリフィスを囲む電界を形成するように位置決めされている。この装置は、液滴／噴霧を処理するシステム、電気

噴霧を生成する方法、質量分析法、および液体クロマトグラフィ分析法と共に使用することができる。

【0040】

本発明の他の局面は、流体を毛管を通過させ、入口オリフィスと出口オリフィスを連結する通路を含む毛管と、出口オリフィスの近傍で毛管を形成する第1の電極と、第2の電位を付与する第2の電極とを含む電気噴霧装置に関する。第1および第2の電極は、出口オリフィスを囲む電界を形成するように位置決めされている。

【0041】

本発明の他の局面は、それぞれにフォトレジストがコーティングされた、互いに向かい合う第1および第2の表面を有する基板を設けることを含む、電気噴霧装置を製造する方法に関する。第1の表面上のフォトレジストが光学画像にさらされ、第1の表面上のスポットの形のパターンが形成される。第1の表面上のフォトレジストの、パターンが存在する部分が除去され、フォトレジストに穴が形成される。第1の表面上のフォトレジストの穴と一致する材料が基板から除去され、第1の表面上のフォトレジストから基板を貫通して第2の表面上のフォトレジストまで延びる流路が形成される。第2の表面上のフォトレジストは画像にさらされ、第2の表面上のフォトレジストを貫通した流路の延長部を形成する環状パターンが形成される。次いで、環状パターンを有する第2の表面上のフォトレジストが除去され、次に、第2の表面上のフォトレジスト内の除去された環状パターンと一致する材料が基板から除去され、部分的に基板内に延びる環状凹部が形成される。基板の第1および第2の表面からすべてのコーティングが除去され、電気噴霧装置が形成される。

【0042】

本発明の他の局面は、噴霧器装置を製造する方法に関する。この方法は、それぞれにフォトレジストがコーティングされた、互いに向かい合う第1および第2の表面を有する基板を設けることを含む。第1の表面上でフォトレジストが光学画像にさらされ、第1の表面上の少なくとも3つのほぼ位置合わせされたスポットの形のパターンが形成される。第1の表面上のフォトレジストが、パターンが

存在する部分から除去され、フォトレジストのスポットが存在していた部分に対応する3つの穴がフォトレジストに形成される。次いで、第1の表面上のフォトレジストの除去されたパターンと一致する材料が基板から除去され、2つの外側流路に位置合わせされ、かつ該流路間に存在する中央流路が形成される。これらの流路は、第1の表面上のフォトレジストを貫通して、基板内に延びる。中央流路は、第2の表面上のフォトレジストまで延びている外側流路と比べて、基板の第2の表面からより遠くまで延びるように、外側流路よりも小さな直径を有する。第2の表面上のフォトレジストは画像にさらされ、第2の表面上のフォトレジストおよび基板の一部を貫通する中央流路の延長部と一致するスポットを形成する環状パターンが形成される。スポットを形成する環状パターンが存在する部分から、第2の表面上のフォトレジストが除去される。第2の表面上のフォトレジスト内の除去された環状パターンと一致する材料が基板から除去される。これにより、部分的に基板内に延びる環状凹部であって、基板ならびに第1および第2の表面上のフォトレジストを貫通して延びる中央流路を形成する環状凹部が形成される。次いで、基板の第1および第2の表面からすべてのコーティングが除去される。次いで、基板のすべての表面に絶縁材料がコーティングされ、電気噴霧装置が形成される。

【0043】

本発明の他の局面は、液体分離装置を形成する方法に関する。この方法は、それぞれにフォトレジストがコーティングされた、互いに向かい合う第1および第2の表面を有する基板を設けることを含む。第1の表面上でフォトレジストが画像にさらされ、第1の表面上の複数のスポットの形のパターンが形成される。第1の表面上のフォトレジストの、パターンが存在する部分が除去され、フォトレジストのスポットが存在していた部分に対応する複数の穴がフォトレジストに形成される。次いで、第1の表面上のフォトレジストのパターンと一致する材料が基板から除去される。これにより、基板の第1の端部の近傍の大きな槽と、槽と比べて基板の第2の反対側の端部により近い複数のより小さな穴とが形成される。この槽および穴は、第1の表面上のフォトレジストを貫通して部分的に基板内に延びる。このより小さな穴および槽の表面にコーティングが満たされ、槽の表

面上のコーティング、充填された穴、および第1の表面上のフォトレジストの上にさらなるフォトレジスト層が塗布される。さらなるフォトレジスト層は画像にさらされ、一方のスポットが、槽であった部分と一致し、他方のスポットが、充填された穴と比べて基板の第2の端部により近くに位置するスポットが形成される。パターンが存在する部分からさらなるフォトレジストが除去され、フォトレジストのスポットが存在していた部分に対応する穴が形成される。さらなるフォトレジストのパターンが除去された部分と一致する材料が基板から除去され、一対の流路が形成される。第1の流路は、槽が存在していた部分を貫通して第2の表面上のフォトレジストまで延びる。第2の流路は、基板を貫通して、第2の表面上のフォトレジストの、充填された穴と比べて基板の第2の端部により近い位置まで延びる。基板の第1および第2の表面からすべてのコーティングが除去され、基板のすべての表面に絶縁材料がコーティングされ、液体分離装置が形成される。

【0044】

本発明の他の局面は、電気噴霧装置を含む流体の液滴／噴霧を処理するシステムに関する。この電気噴霧装置は、注入面と、注入面と向かい合う吐出面とを有する基板を含む。基板は、注入面上の入口オリフィスと、吐出面上の出口オリフィスと、入口オリフィスと出口オリフィスとの間に延びている流路と、吐出面内に延び、出口オリフィスを囲んでいる凹部とを備える。システムは、流体通路と、流体通路と流体連通する流体槽と、装置に流入した流体を流体槽に送り込む流体入口と、流体を流体通路から電気噴霧装置の入口オリフィスに向ける流体出口とを含む電気噴霧装置に流体を供給する装置をさらに含む。電気噴霧装置の入口オリフィスの断面積は、流体通路の断面積以下である。

【0045】

本発明は、適切に制御される再現可能な方法における離散化学実体の大量並行流路の高スループット分配、および割当てに関して顕著な利点を実現する。インクジェット印刷の応用分野用の供給ノズルのアレイが開示される。本発明は、小型化液体クロマトグラフィ・システムと組み合わせられたときに、従来のシステムと比べて顕著な利点を実現する。

【0046】

本発明は、電気噴霧装置のシリコン基板からこの装置に導入された流体を絶縁する。この絶縁は、電気噴霧装置の表面上に含まれる二酸化ケイ素層およびチッ化ケイ素層の形である。これらの絶縁層によって、電気噴霧装置に導入された流体への電圧および基板への電圧を独立に印可することができる。流体および基板に独立に電圧を印可することによって、追加の電極や電圧を必要とせずに、電気噴霧装置の吐出面上のノズルの出口オリフィスの周りの電界を制御することができる。このことと、電気噴霧装置の吐出面および流体表面張力によって形成されたノズルの寸法とにより、本発明によって液滴または電気噴霧を形成するのに必要な電界および電圧が決定される。

【0047】

本発明の電気噴霧装置は、大気圧イオン化質量分析（API-MS）計を有するマイクロチップに基づいた装置と一体化することができる。基板の吐出面による平面状またはほぼ平面状の形状で存在するノズルの先端に電界を生成することによって、基板の吐出面上のノズルから出る液滴および電気噴霧が効率的に生成される。ノズルがこのような同一平面形状またはほぼ平面状の形状で存在するとき、ノズルの先端から放出される電界線は、ノズルの周りの電界が形成されず、制御されない場合には増大しない。

【0048】

マイクロチップからの液滴および電気噴霧を効率的に形成できるように基板から形成されるノズルの先端で電界を制御することは、本発明の重要な態様である。このことは、外径が約 $20\mu\text{m}$ になるように引っ張られ、図2に示すように直径1mmのリング電極70に挿入された融解シリカ毛管52を使用して判定された。図2Aは毛管／リング電極実験の平面図を示している。図2Bは、毛管／リング電極実験の断面図を示している。毛管先端56は、電気噴霧イオン源を備えた質量分析計のイオン・サンプリング・オリフィス54の前方で、リング電極70を通して5mmだけ挿入されている。流量50nL/分で毛管先端まで流れる水性流体 V_{fluid} に700Vの電圧が印可される。図2Cおよび図2Dに示すようにリング電極を徐々に前方の、毛管先端56とリング電極70が同一平面を形成する点まで移動することができるように、

リング電極70はXYZ段上に取り付けられている。リング電極に印可される電圧 V_{ring} は可変である。イオン・サンプリング・オリフィス54に印可される電圧は80Vである。流体電圧およびリング電極電圧が同一平面形状で700Vに維持されると、電気噴霧は妨害され、もはや形成されない。対電極54からの距離が一定である場合の V_{fluid} / V_{ring} 比に応じて、図2Cに示すように、流体液滴を毛管先端から制御可能に供給することができる。この場合、 V_{fluid} / V_{ring} 比によって確立される電界、流体表面張力、流体導電率、毛管先端直径、および対電極からの距離に応じた液滴直径を有する、荷電度が最小限の大きな液滴が形成される。リング電極70に電圧0Vを印可すると、図2Dに示すように再び安定な電気噴霧が形成される。図2Dは、テイラー・コーン58、液体ジェット60、および荷電度の高い液滴の水柱62を示している。

【0049】

質量分析計検出器によって測定される分析物の応答は、リング電極電圧を350Vに高めると、リング電極の存在しない毛管の応答を上回る。対電極からの距離が一定であるときに V_{fluid} / V_{ring} 比が約2未満である場合、毛管先端の電界は、安定な電気噴霧がもはや持続できなくなり、より大きな液滴の形成が観測される点まで低減する。これらの結果は、液滴形成、または電気噴霧のために構成された一体型モノリシック装置の重要な特徴が、同一平面形状、またはほぼ同一平面の形状においてノズルのオリフィスの周りの電界が制御されることであることを示している。

【0050】

本発明では、液体サンプルの再現可能で制御可能な十分なナノ電気噴霧を形成するマイクロチップに基づいた電気噴霧装置が提供される。この電気噴霧装置は、モノリシック・シリコン基板の表面をエッチングすることによって形成されたノズルから放出される電界を増大させるように構成されている。これは、ノズルの先端から出る流体へのポテンシャル電圧と、流体を電気噴霧するのに十分な基板へのポテンシャル電圧とを独立に印可できるように、二酸化ケイ素およびチタニウム酸化物から成る絶縁層を設けることによって行われる。電界が増大すると共に、ノズルの物理的凹凸が存在することによって、毎分数ナノリットル程度の低い

流量で流体の電気噴霧を形成することができる。流体と基板との間の電位差によって生成される、 10^6 V/m程度の大きな電界は、空間に一様に分布するのではなく、流体コーンに直接印可される。

【0051】

電気噴霧を生成する場合、たとえば、毛管やマイクロピペットやマイクロチップによって電気噴霧装置の基板貫通流路に流体を供給することができる。流体は、注入面上に設けられ、周囲表面領域および基板から絶縁されている電極を介して、ポテンシャル電圧 V_{fluid} を受ける。電気噴霧特性が、最適化されるように好ましくは大きさを調整することのできるポテンシャル電圧 $V_{substrate}$ をシリコン基板に印可することもできる。流体は、流路を通して流れ、テイラー・コーン、液体ジェット、および非常に微細で荷電度の高い流体液滴の形でノズルから出る。流体電圧と基板電圧との間の相対的な電位差は電界に影響を与える。本発明では、応用分野向けの所望の電界が得られるようにノズルの先端の電界を制御する方法が提供される。

【0052】

本発明による電気噴霧装置を製造する方法も有利である。注入側処理が完了した後、基板貫通流体が最終深さまでエッチングされ、フォトレジストが除去され、基板が酸化環境で高温にさらされ、基板貫通流路の壁に $1\mu m$ ないし $4\mu m$ の二酸化ケイ素が成長させられる。基板貫通流路の壁上のこの二酸化ケイ素層は、凹部環状領域を形成するように、基板をさらに処理する際のエッチストップを形成する。凹部環状領域は、基板貫通流路をシリコン基板全体を貫通して基板の吐出側の二酸化ケイ素エッチ・ストップに至るようにエッチングするときに、基板の注入側からでも、または基板の吐出側からでもパターン化しエッチングすることができる。基板貫通流路が基板を完全に貫通するようにエッチングされない場合、凹部環状領域は、基板の吐出側をエッチングすることによって形成される。凹部環状領域は、注入側処理または吐出側処理用の二酸化ケイ素ノズルを形成するようにパターン化しエッチングすることができる。

【0053】

この方法は、注入側および吐出側処理による微細形状の位置合わせ精度が高く

なくてもノズル壁厚を形成することができ、したがって簡単である。この方法では、サイズの小さなノズルを再現可能に製造することができ、基板貫通流路を基板を完全に貫通するようにエッチングする必要がない。基板貫通流路の壁面上に成長させられる二酸化ケイ素層は、この方法を使用するノズルの壁厚を決定する。所望のノズル・サイズおよび電気噴霧装置の用途は、どの方法が好ましいかを決定する。この製造シーケンスは、単結晶シリコン基板から電気噴霧装置の微細形状をエッチングすることにより、組立てを必要とせずに、製造後の電気噴霧装置に優れた機械的安定性を付与する。さらに、この装置の製造シーケンスで説明する可視位置合わせマークを使用することによって、注入側微細形状と吐出側微細形状を $1\mu\text{m}$ 以内に位置合わせすることができる。このため、赤外線を用いるすでに開示された位置合わせ方式を使用して、従来実現されているよりも小さな全体的なノズル寸法が得られる。凹部環状領域の左右方向範囲および形状を制御することによって、電気噴霧装置と抽出電極との間の電界を修正し制御することができる。

【0054】

この完全に一体化されたモノリシック電気噴霧装置は、小型化モノリシック・クロマトグラフィ装置、またはその他の液体サンプル・ハンドリング装置と結合することができる。具体的には、電気噴霧装置は、レーザ誘導蛍光、紫外線吸収、および蒸発光散乱を含む分光検出、ならびに質量分析検出のための流体コーンを生成する手段として使用される。検出器は、流体テイラー・コーン中の分析物の放出特性または吸収特性または光散乱特性を検出する。

【0055】

本発明のマイクロチップに基づいた電気噴霧装置は、余分なカラム体積を削減することによって余分なカラム分散を最小限に抑え、電気噴霧を効率的に、再現可能に、確実に、かつ十分に形成することができる。この電気噴霧装置は、マイクロチップに基づいた分離装置からの流体を電気噴霧する手段として最適である。この電気噴霧装置の設計は、装置を生産力の高い費用有効なプロセスで容易に大量生産できるような十分に確立された設計でもある。

【0056】

発明の詳細な説明

図3A、図3B、および図3Cはそれぞれ、本発明の電気噴霧装置100の斜視図、平面図、および断面図である。本発明の電気噴霧装置は一般に、注入面108上の入口オリフィス106と吐出面112上のノズル110との間に基板貫通流路104を形成するシリコン基板、マイクロチップ、またはウェハ102を備える。流路は、円形や長方形など適切な断面形状を有することができる。ノズル110は、内径および外径を有し、凹部領域114によって形成されている。領域114は、吐出面112を凹状にしたものであり、ノズル110から外側に延びており、環状であってよい。ノズル110の先端は、吐出面112を越えた位置までは延びておらず、好ましくは吐出面112と同一平面を形成するか、または吐出面112と同一水準であり、したがって、ノズル110が誤って破壊されることはない。

【0057】

好ましくは、注入面108は吐出面112と向かい合っている。しかし、注入面は、入口オリフィスとノズルとの間に延びている流路が、装置内で方向転換するように吐出面に隣接することができる。このような構成では、電気噴霧装置は互いに結合された2枚の基板を備える。第1の基板には、結合面と、結合面の反対側の吐出面との間に延びる基板貫通流路を形成することができる。第1の基板には、第1の基板と第2の基板が結合されたときに第2の基板の結合面が開流路を密閉するように基板貫通流路のオリフィスおよび注入面から延びる、結合面を凹状にすることによって形成された開流路をさらに形成することができる。あるいは、第1の基板と第2の基板が結合されたときに第1の基板の結合面が開流路を密閉するように、結合面を凹状にすることによって形成された開流路を、第2の基板に形成することができる。他の変形態様では、第1の基板に第2の基板貫通流路を形成することができ、それに対して、開流路は2つの基板貫通流路間に延びる。したがって、注入面は吐出面と同じ表面である。

【0058】

電気噴霧装置100は、基板102の注入面108、吐出面112、および基板貫通流路104の上に二酸化ケイ素層118およびチッ化ケイ素層120を備える。シリコン基板の縁部124上で基板102に電極122が接触している。流路104の壁上に形成された二酸

化ケイ素118およびチッ化ケイ素120は、内部の流体をシリコン基板102から絶縁し、したがって、流路104内の流体とシリコン基板102とに異なる電位を独立に印可し、かつ持続することを可能にする。装置の表面に必要な化学機能を付与するために、二酸化ケイ素または他の材料から成る追加の層をさらに堆積することができる。流体の電位と基板の電位を互いに独立に帰ることができるので、後述のように、電界を修正することによって電気噴霧を最適化することができる。

【0059】

あるいは、図3Dに示すように、基板102は、所与の応用分野の必要に応じて基板貫通流体内の流体と電氣的に接触することができる。このことは、基板の注入面および吐出面ならびに基板貫通流体上に二酸化ケイ素を選択的に堆積させ、その後、吐出面上にチッ化ケイ素120を選択的に堆積させることによって行われる。吐出面112の、ノズル110の外部の領域は、ノズル先端110を含む吐出面112と抽出電極54との間の電界を修正するために導電電極122を形成することのできる表面を形成することができる。この場合、基板ポテンシャル電圧は、ノズルの周りの電界、基板102の吐出面112上の制御電極122、および対電極54からの距離を制御する。

【0060】

図3Eに示すように、電気噴霧を生成する場合、たとえば、毛管52やマイクロピペットやマイクロチップによって、電気噴霧装置100の基板貫通流路104に流体を供給することができる。流体は、毛管52または流体104内に位置決めされたワイヤを介するか、または注入面上108に設けられ、周囲表面領域および基板102から絶縁されている電極を介して、ポテンシャル電圧 V_{fluid} を受ける。電気噴霧特性が最適化されるように好ましくは大きさを調整することのできるポテンシャル電圧 $V_{substrate}$ をシリコン基板102の縁部124上の電極122に印可することもできる。流体は、流路104を通して流れ、テイラー・コーン58、液体ジェット60、および非常に微細で荷電度の高い流体液滴62の形でノズル110から出る。電界の影響を受けて、荷電度の高い流体液滴が抽出電極の方へ引き付けられるように、電極54をポテンシャル電圧 $V_{extract}$ に保持することができる。

【0061】

ある態様では、ノズル100は、抽出電極54として機能することのできるAPI質量分析計のイオン・サンプリング・オリフィスから最大で10mmの位置に配置することができる。約500Vから1000Vの範囲であり、たとえば700Vのポテンシャル電圧 V_{fluid} が流体に印可される。ノズル110の先端での電界強度を高めるために、流体ポテンシャル電圧 V_{fluid} の2分の1未満、すなわち0Vないし350Vの、基板のポテンシャル電圧 $V_{\text{substrate}}$ が、基板に印可される。抽出電極54は接地電位 V_{extract} (0V)またはそれに近い電位に保持することができる。したがって、電気噴霧装置100に導入された流体のナノ電気噴霧は、抽出電極54の法へ引き付けられる。

【0062】

ノズル110は、流体のテイラー・コーンおよび効率的な電気噴霧の形成を促進するように物理的な凹凸を形成する。ノズル110はまた、基板貫通流路104の出口オリフィスの継続部分を形成し、該出口オリフィスとして働く。凹部領域114は、吐出面112からノズル110を物理的に絶縁する働きをする。本発明では、流体のポテンシャル電圧 V_{fluid} と基板のポテンシャル電圧 $V_{\text{substrate}}$ を互いに独立に制御することにより、ノズル110から出る流体から放出される電界線を最適化することができる。

【0063】

電気噴霧装置100の寸法は、特定の応用分野、レイアウト設計、電気噴霧装置100が相互接続または一体化される上流側装置、および／または下流側装置など様々な因子に応じて決定することができる。さらに、流路およびノズルの寸法は、流体サンプルの所望の流量に対して最適化することができる。反応性イオン・エッチング技法を使用することによって、たとえば、内径が $2\mu\text{m}$ で外径が $5\mu\text{m}$ の、直径の小さなノズルを再現可能にかつ費用有効に製造することができる。

【0064】

現在好ましい一態様では、電気噴霧装置100のシリコン基板102は、厚さが約 $250\mu\text{m}$ ないし $300\mu\text{m}$ であり、基板貫通流路104の断面積は、約 $2500\mu\text{m}^2$ 未満である。流路104が円形の断面を有する場合、流路104およびノズル110の内径は、最大で $50\mu\text{m}$ であり、より好ましくは最大で $30\mu\text{m}$ までである、ノズル110の外径は最大で $60\mu\text{m}$ までであり、より好ましくは最大で $40\mu\text{m}$ である。ノズル110の高さ（

および凹部114の深さ)は、最大で100 μm までである。凹部領域114は好ましくは、ノズル110から外側に最大で300 μm 延びている。二酸化ケイ素層118の厚さは約1 μm ないし4 μm 、好ましくは1 μm ないし3 μm である。チッ化ケイ素層120の厚さは約2 μm 未満である。

【0065】

さらに、電気噴霧装置は、図3Fに示すように、より大きな荷電度が最小限の液滴126を生成するように動作させることができる。これは、ノズル出口の電界を、所与の流体の電気噴霧を生成するのに必要な値よりも低い値に低減させることによって行われる。流体のポテンシャル電圧 V_{fluid} と基板のポテンシャル電圧 $V_{\text{substrate}}$ との比を調整すると、電界が制御される。液滴形成のために、 $V_{\text{fluid}}/V_{\text{substrate}}$ の比が、およそ2以下である必要がある。この動作モードでの液滴直径は、ノズル直径、電界強度、および流体表面張力に依存する。この動作モードは、多数の離散量の流体の搬送および／または配分に最適であり、インク・ジェット・プリンタなどの装置や、流体の制御された分配を必要とする機器および器具で使用する事ができる。

【0066】

この完全に一体化されたモノリシック電気噴霧装置は、小型化モノリシック・クロマトグラフィ装置、またはその他の液体サンプル・ハンドリング装置と結合することができる。図3Gは、この電気噴霧装置が、レーザ誘導蛍光、紫外線吸収、および蒸発光散乱を含む分光検出、ならびに質量分析検出のための流体コーンを生成する手段として使用されることを示している。励起源128は光線130を供給する。検出器132は、流体テイラー・コーン58、液体ジェット60、または荷電度の高い液滴62中の分析物の放出特性または吸収特性または光散乱特性を検出する。

【0067】

図3Hは、液体サンプル・ハンドリング装置で本発明の注入側を密閉する手段を示す、液体サンプル・ハンドリング装置と相互接続された本発明の電気噴霧装置を使用法を示している。この図は、液体サンプル・ハンドリング装置52と電気噴霧装置110との間にOリング・シール107を示している。図3Iは、モノリシック基

板100上に組み立てられ、液体サンプル・ハンドリング装置52と相互接続されている電気噴霧装置106のアレイを示している。複数の液体サンプル・ハンドリング装置を電気噴霧装置のアレイと相互接続することができる。図を明確にするために、1つの液体サンプル・ハンドリング装置しか示されていない。

【0068】

図4Aは、シリコン基板にエッチングによって形成されたノズルから成る電気噴霧装置100の斜視図（約80倍に拡大されている）である。図4Bは、本発明による電気噴霧装置の斜視図である。ノズル110は、外径が $20\mu\text{m}$ 、内径が $15\mu\text{m}$ であり（基板貫通流路）、高さが $70\mu\text{m}$ である。ノズル壁の厚さは $2.5\mu\text{m}$ である。凹部環状領域114の半径は $300\mu\text{m}$ である。基板102の厚さは $254\mu\text{m}$ である。図4Cは、電気噴霧を生成する電気噴霧装置の斜視図である。この図では、図3Gに示す基板貫通流路104の注入側108に、 500ng/mL のレセルピンを含む50%メタノール50%溶液が導入されている。この流体流は、流量 100nL/分 に設定されたシリンジ・ポンプを使用して制御される。基板を 0V に保持した状態でステンレススチール製の毛管52（図示せず）に流体電圧 700V が印可される。対電極54（図示せず）は、 80V に保持されたMicromass LCT飛行時間質量分析計のイオン・サンプリング・オリフィスである。ノズルは、質量分析計のイオン・サンプリング・オリフィスから約 5mm 離れた位置にある。図4Cでは、ノズルから放出された実際のテ일러・コーン、液体ジェット、荷電度の高い液滴の水柱、および凹部環状領域が示されている。

【0069】

図4Dは、レセルピン溶液に関して図4Cに示されている電気噴霧から得られた電気噴霧質量スペクトルを示している。レセルピンの分子量は 608 Da である。正イオン・モードでの電気噴霧によって分子が陽子化し、 $m/z\ 609$ のイオンが得られる。レセルピンの同位体の分離を示すために、 608 から 613 の m/z 範囲の領域が挿入されている。図4Eは、100%の水にチトクロームCを溶かした 1nM （1マイクロリットル当たり1フェントモル）溶液の電気噴霧から得られた電気噴霧質量スペクトルを示している。溶液の流量は 100nL/分 であり、流体電圧は 1350V で、基板電圧は 0V である。この質量スペクトルは、電気噴霧イオン化から得られる大きな

生体分子の多重電荷分配特性を示している（ピークがそれぞれの荷電状態で示されている）。図4Fは、100%の水にチトクロームCを溶かした、流量100nL/分の0.1nM（1マイクロリットル当たり100アットモル）溶液の電気噴霧から得られた電気噴霧質量スペクトルを示している。

【0070】

本発明の電気噴霧装置は一般に、装置によって生成された電気噴霧が吐出面に対して、概ね垂直になるように注入面上の入口オリフィスと吐出面（主表面）上のノズルとの間に流路を形成するシリコン基板材料を備える。ノズルは、内径および外径を有し、吐出面を凹状にすることによって形成された環状部分で形成されている。環状凹部は外径から半径方向に延びている。ノズルの先端は、吐出面と同一平面を形成するか、または吐出面と同一水準であり、吐出面を越えた位置までは延びていない。したがって、ノズルが誤って破壊されることはない。ノズル、流路、および凹部は、反応性イオン・エッチングおよびその他の標準半導体処理技法によりシリコン基板をエッチングすることによって形成される。

【0071】

シリコン基板の表面はすべて、各表面および液体サンプルにそれぞれの異なるポテンシャル電圧を個別に印可できるように、液体サンプルを基板から電氣的に絶縁し、吐出面と注入面とを互いに電氣的に絶縁する絶縁層を有することが好ましい。絶縁層は一般に、二酸化ケイ素層とチッ化ケイ素層との組合せから成る。チッ化ケイ素層は、水およびイオンが基板に到達し流路内で移動する流体と基板との間で電氣的破壊を生じるのを妨げる水分バリアを形成する。電気噴霧装置は、基板に電位を印可できるように基板に電氣的に接触する少なくとも1つの制御電極をさらに備える。

【0072】

他の態様では、シリコン基板のすべての表面は、各表面および液体サンプルにそれぞれの異なるポテンシャル電圧を個別に印可できるように、基板のすべての表面を互いに電氣的に絶縁する絶縁層を有する。絶縁層は、ノズルの先端から選択的に除去され、したがって、ノズルの先端と基板は電氣的に接触している。ノズルから出る流体は、基板に印可されるポテンシャル電圧を有する。ノズルの先

端の電界を増大させるために、基板の吐出面上に導電性金属層を選択的に堆積することができる。あるいは、この電極を基板から完全に除去して、基板の吐出面に近接した位置に配置し、基板が適切な電圧に保持されたときにノズルの先端から放出される電界を増大させることができる。この設計の1つの利点は、ノズルの先端の電界を増大させるために使用される、流体に印可される電圧と基板に印可される電圧との最大差が、シリコン基板の表面上の絶縁層によって決定することがなくなることである。このため、流体により高いポテンシャル電圧を印可することができ、したがって、電気噴霧を最適化するうえでの融通性が増す。

【0073】

好ましくは、ノズル、流路、および凹部は、反応性イオン・エッチングおよびその他の標準半導体処理技法によりシリコン基板をエッチングすることによって形成される。注入側微細形状、基板貫通流体流路、吐出側微細形状、および制御電極は、単結晶シリコン基板からモノリシックに形成される。すなわち、これらは、独立の構成要素を操作することも組み立てることも必要としない製造シーケンス中に形成され、かつ該製造シーケンスの結果として形成される。

【0074】

電気噴霧装置は反応性イオン・エッチングおよびその他の標準半導体処理技法を使用して製造されるので、このような装置の寸法は非常に小さくてよく、たとえば、内径 $2\mu\text{m}$ および外径 $5\mu\text{m}$ の小ささでよい。したがって、たとえば、内径が $5\mu\text{m}$ であり基板厚さが $250\mu\text{m}$ である基板貫通流路の容積は 4.9pL （ピコリットル）に過ぎない。電気噴霧装置のマイクロメートル・スケールの寸法によって、死体積が最小限に抑えられ、それにより、分離装置と組み合わせられたときに効率および分析感度が高くなる。

【0075】

本発明の電気噴霧装置は、電気噴霧を効率的かつ効果的に形成できるようにする。電圧は、ノズル直径、流体の表面張力、抽出電極からノズルまでの距離に依存するので、流体が吐出される電気噴霧面に数マイクロメートル程度の寸法を与えることにより、電気噴霧装置において、テイラー・コーンを生成するために必要な電圧が制限される。電気噴霧装置のノズルは、大きな電界が凝縮される数マ

マイクロメートル程度の物理的凹凸を形成する。さらに、この電気噴霧装置では、有利には、電気噴霧によって生成された気相イオンを集束させるように電界を修正し最適化するために、流体および電極の電位とは独立に電位を印可し制御することのできる追加の電極を、吐出面上に設けることができる。

【0076】

本発明のマイクロチップに基づいた電気噴霧装置は、余分なカラム体積を削減することによって、余分なカラム分散を最小限に抑え、電気噴霧を効率的に、再現可能に、確実に、かつ十分に形成することができる。この電気噴霧装置は、マイクロチップに基づいた分離装置からの流体を電気噴霧する手段として最適である。この電気噴霧装置の設計は、装置を生産力の高い費用有効なプロセスで、容易に大量生産できるような十分に確立された設計でもある。

【0077】

動作時には、注入面上の基板貫通流路入口オリフィスに導電性、または部分的に導電性のサンプルが導入される。この液体は、電気噴霧装置に至る流路供給流路内のワイヤによってポテンシャル電圧に維持されるか、または周囲表面領域および基板から絶縁された、注入面上に形成された電極によってポテンシャル電圧により保持される。好ましくは0Vから流体に印可される電圧の約2分の1未満までの電圧を基板および／または吐出面に印可することによって、ノズルの先端の電界強度が増大させられる。したがって、本発明の電気噴霧装置では、流体／ノズルおよび基板／吐出面の電圧を独立に制御することにより、ノズルから放出される電界を最適化することができる。20nL/分の低い流量での安定なナノ電気噴霧を確立するには、本発明の電気噴霧装置を大気圧イオン化（API）質量分析計のオリフィスから1mmないし2mmまたは最大で10mmの位置に配置することができる。

【0078】

この電気噴霧装置は、特定の応用分野に応じて、サンプリング装置の下流側に相互接続または一体化することができる。たとえば、分析物のある表面上に電気噴霧して、その表面をコーティングするか、または搬送、分析、および／または合成のために他の装置内に電気噴霧することができる。上記において図3Aから図

3Cおよび図4Aから図4Cを参照して説明したように、この電気噴霧装置により、大気圧において、ナノスケールの体積の分析物から荷電度の高い液滴が形成される。例えば、荷電度の高い液滴により、電気噴霧された液体を分析する大気圧イオン化質量分析計 (API-MS) のイオン・サンプリング・オリフィスを通してサンプリングすることのできる溶媒分子が十分に蒸発したときに気相イオンが生成される。

【0079】

電気噴霧装置の多重アレイ

本発明の一態様は、大量並行処理を可能にする電気噴霧装置の多重アレイの形態である。この場合、単一のウェハに対する大量並行処理によって製造された複数の電気噴霧装置またはシステムを切断するか、または他の方法で分離して複数の装置またはシステムを得ることができる。

【0080】

本発明のこの態様は、現行の圧電ディスペンサの空間上の制約を有さない。各ノズル (ディスペンサ) を $20\ \mu\text{m}$ 程度の間隔に配置して非常に高密度の供給を可能にすることができる。たとえば、外径が $20\ \mu\text{m}$ でピッチが $50\ \mu\text{m}$ の10000個の供給ノズルのアレイは $5\text{mm} \times 5\text{mm}$ の面積を有する。外径が $20\ \mu\text{m}$ でピッチが $50\ \mu\text{m}$ の1000000個の供給ノズルのアレイは $50\text{mm} \times 50\text{mm}$ (すなわち、2平方インチ) の面積を有する。アレイ内の供給ノズルの数は、選択されたノズル・サイズの外径と応用分野に必要な間隔とによってのみ制限される。図5Aは、収容ウェル152のアレイに位置合わせされた12ノズル・アレイの斜視図である。これらの収容ウェルは、生物学的スクリーニング用の化学的合成のための化学反応を実施する容積の小さな槽でよく、または液体サンプルを1つのマイクロチップ装置から別のマイクロチップ装置に移送する基板貫通流路でよい。図5Bは、図5Aの断面図であり、液滴供給モードのアレイと、基板貫通流路として示された収容ウェル152とを示している。各ノズル110では、流体と基板102と収容ウェルプレート154との間に確立される電界によって流体液滴126が抽出される。

【0081】

この電気噴霧装置は、ナノ電気噴霧堆積または液滴法によって、サンプルを親

プレートから子プレートに再現可能に分配し、堆積させるように働くこともできる。反応ウェルブロックを備えるチップに基づいた組合せ化学システムは、組合せ合成された化合物からの反応生成物を含む槽のアレイを形成することができる。反応ウェルブロックは、各槽内の流体が、対応する流路を通して流れ、液滴の形で、対応するノズルから出ることができるよう、流路、ノズル、および凹部をさらに形成する。反応ウェルブロックは、各槽が適切な寸法および形状を有する、任意の望ましい構成の任意の数の槽を形成することができる。槽の体積は数ピコリットルから数マイクロリットルの範囲でよい。

【0082】

反応ウェルブロックは、電気噴霧装置の液滴法を使用して各離散量の生成物溶液を収容プレートまたは子プレートに再現可能に分配できるようにマイクロチップに基づいた化学合成装置と相互接続された親プレートとして働くことができる。子プレートは、各槽に対応する収容ウェルを形成する。次いで、子プレート内の分配された生成物溶液を使用し、生物学的目標と突き合わせることによって組合せ化学ライブラリを選択することができる。

【0083】

この電気噴霧装置は、たとえば、新しい薬物候補のプロテオミック・スクリーニングを行うことができるようにサンプルのアレイを親プレートから子プレートに再現可能に分配し堆積させるように働くこともできる。これは、液滴形成動作モードで行うことも、電気噴霧動作モードで行うこともできる。組合せ化学ライブラリを合成することのできるマイクロデバイスを、電気噴霧装置をエッチングすることによって得ることができる。ノズルは、所望の時間に、所望の量のサンプルまたは試薬を親プレートから子プレートに配分することができる。ノズル寸法、印可電圧、および時間を制御することにより、マトリックス援用レーザ脱着／イオン化飛行時間質量分析計（「MALDI-TOFMS」）による分子量の判定のためのサンプル・プレートを生成することなどのために、ノズルのアレイからサンプルを配分するかまたは堆積させる厳密で再現可能な方法が実現される。分析物を親プレートから子プレートに移送する機能を使用して、プロテオミック・スクリーニングなど他の種類のアッセイ用の他の子プレートを作ることにもできる。V_{nu}

id / $V_{\text{substrate}}$ 比としては、特定の応用分野に基づいて電気噴霧モードまたは液滴モードを形成できるように選択することができる。

【0084】

電気噴霧装置のアレイは、インク・ジェット・プリンタで使用されるインクを分散させるように構成することができる。基板のノズルの出口の電界を制御し増大させることにより、様々な色のインクを混合できるように荷電度の高いサブマイクロメートルの液滴を形成することを含め、様々なインク配分方式を実施することができる。

【0085】

本発明の電気噴霧装置は、質量分析計を使用した検出用の液体サンプルを効率的に電気噴霧できるように小型化液体サンプル・ハンドリング装置と一体化することができる。電気噴霧装置を使用して、スループットの高いスクリーン技法でできるように流体サンプルを分散させ、配分することができる。この電気噴霧装置は、たとえば、毛管電気泳動、毛管電気クロマトグラフィ、親水性クロマトグラフィ、液体クロマトグラフィ（「LC」）、または他の任意の凝縮相分離技法が可能な、プラスチック、ガラス、またはシリコン製のマイクロチップに基づいた液体分離装置に、チップ間結合またはウェハ間結合することができる。

【0086】

本発明の他の態様では、図6Aに示すように、マイクロチップに基づいた液体クロマトグラフィ装置160を設けることができる。この液体クロマトグラフィ装置は一般に、入口オリフィスと槽166との間の導入流路164、および槽と出口オリフィス170との間の分離流路を形成する分離基板162、またはウェハを備える。分離基板にカバー基板172を結合し、槽および分離流路をカバー基板に隣接するように密閉することができる。分離流路を通る流体流に垂直な分離流路の側壁から延びる分離ポスト174を、図6Bに示すように分離流路に設けることができる。好ましくは、分離ポストは、製造プロセス中に誤って破壊されることがないように分離基板の表面と同一平面を形成するか、または同一水準にある。分離流路内で成分分離が行われ、すなわち、分離ポストが、分離流路を通して流れる流体が相互接続できる大きな表面積を形成することによって液体クロマトグラフィ機能を実

行する。

【0087】

この液体クロマトグラフィ装置は、その出口オリフィスが電気噴霧装置の入口オリフィスと均質界面を形成するように電気噴霧装置と一体化することができる。これにより、電気噴霧を生成するための液体クロマトグラフィ装置から電気噴霧装置へのオンチップ供給が可能になる。電気噴霧装置のノズル、流路、および凹部は、液体クロマトグラフィ装置の基板をエッチングすることによって形成することができる。図6Cは図6Bの断面図であり、液体クロマトグラフィ装置の出口オリフィス170が電気噴霧装置の基板貫通流路104になっている。この液体クロマトグラフィ装置は、流路に沿った位置で流体に電位を印可する1つまたは複数の電極176をさらに備えることができる。流路に沿っていくつかの異なる電位を印可することにより、流体流に含まれる流体種および化学種の電気泳動特性を使用して、流路内の流体流を容易にすることができる。電気噴霧ノズル110、凹部環状領域114、および基板の吐出面112上の電気噴霧制御電極122も示されている。

【0088】

導入流路164および分離流路168、入口オリフィスおよび出口オリフィス170、ならびに分離ポスト174は、好ましくは、反応性イオン・エッチングおよびその他の標準半導体処理技法によってシリコン基板をエッチングすることによって形成される。分離ポストは、好ましくは、ポストおよび流路をシリコン基板から電気的に絶縁する酸化シリコン・ポスト174'である。分離基板162のすべての表面で二酸化ケイ素層118を成長させることができる。水分バリアを形成して水およびイオンが基板に拡散するのを妨げるために、二酸化ケイ素上にさらにチッ化ケイ素120を堆積させることができる。静止相手を形成してサンプル流体の成分と静止分離ポストとの相互作用を最適化するように、シリコン・ポストの表面をさらに化学的に修正することができる。

【0089】

フォトリソグラフィおよび反応性イオン・エッチングによって、分離ポストの直径およびポスト間の間隔のレイアウト設計は約 $1\mu\text{m}$ に制限される。しかし、熱酸化プロセスでは、二酸化ケイ素を1マイクロメートル形成するたびに約 $0.46\mu\text{m}$

mのシリコンを消費するので、体積の膨張が起こる。この体積の膨張を使用して、図7に示すように分離ポスト間の間隔をサブマイクロメートル寸法に削減することができる。たとえば、最終レイアウトが、互いに $0.5\mu\text{m}$ の間隔をおいて分離された $1\mu\text{m}$ 二酸化ケイ素ポストを備える流路である場合、以下の方法を使用してそのような装置を生成することができる。 $0.5\mu\text{m}$ の間隔を置いて配置された $1\mu\text{m}$ シリコン・ポスト180からレイアウトを開始する(図7A) 場合、ポストの直径が $1.5\mu\text{m}$ に達するまで高温酸化炉を使用してシリコン・ポストを酸化するには、 $0.12\mu\text{m}$ のシリコンが消費される(図7B)。形成された二酸化ケイ素182は、フッ化水素酸溶液にシリコン基板を浸すことによって除去することができる。フッ化水素酸は、シリコン基板から選択的に二酸化ケイ素を除去する。この場合、残りのシリコン・ポストの直径は $0.77\mu\text{m}$ になる(図7C)。シリコン・ポストを直径が $1.44\mu\text{m}$ になるまで酸化した場合、 $0.31\mu\text{m}$ のシリコンが消費される(図7D)。二酸化ケイ素を除去すると、直径が $0.46\mu\text{m}$ のシリコン・ポストが残る(図7E)。 $0.46\mu\text{m}$ のシリコン・ポスト180を完全に酸化すると、 $0.5\mu\text{m}$ の間隔を置いて配置された $1\mu\text{m}$ の二酸化ケイ素ポスト182が形成される(図7F)。さらに、酸化プロセスは十分に制御されるので、ポスト間の間隔を含め、サブマイクロメートル規模の分離ポスト寸法を、再現可能にかつ大量に形成することができる。

【0090】

図8Aおよび図8Bは、 $0.5\mu\text{m}$ の間隔を置いて配置された $1\mu\text{m}$ のシリコン・ポストを含む、幅 $50\mu\text{m}$ の流路192のコンピュータ援用設計(CAD)レイアウト190の平面図である。黒い方形194は、流路の露光されていない領域を表し、それに対して、灰色の領域196は、流路の露光された領域を表している。露光された領域は基板のシリコン処理時に除去され、それに対して、露光されていない領域は残る。この処理の結果として、流路は、数十マイクロメートルの深さまでエッチングされ、 $0.5\mu\text{m}$ の間隔に配置された $1\mu\text{m}$ のシリコン・ポストを含む。次いで、残りのシリコン基板を酸化炉内でさらに酸化させ、完全に酸化されたシリコン・ポストに影響を与えず、二酸化ケイ素層を任意の必要な厚さに成長させることができる。チッ化ケイ素のLPCVDおよび／または二酸化ケイ素のLPCVDまたはプラズマ強化化学蒸着(「PECVD」)などシリコン基板のさらなる処理が可能である。

【0091】

十分に制御された標準薄膜プロセスを使用したシリコン製造として、本発明の複数の電気噴霧装置のアレイ、またはマトリックスを単一のマイクロチップ上に製造することができる。この場合、このような微細構成要素の扱いが不要になるだけでなく、機能的に類似した要素を高速に並行して処理することも可能になる。ノズルは、たとえば、チップの中央近傍の、比較的小さな直径を有する円の周りに、放射状に位置を決定することができる。したがって、本発明の電気噴霧装置の96放射状アレイは、マイクロチップを移動させる必要も再配置する必要もなしに電気噴霧質量分析計の前に位置決めすることができる。この放射状設計により、電気噴霧質量分析計によって複数の流路を分析する際に時間およびコスト上の効率、制御、ならびに再現性の顕著な利点がもたらされる。このような電気噴霧装置はコストが低いので、様々な液体サンプルによるクロス汚染をなくすることができる使い捨てが可能になる。

【0092】

分離装置を電気噴霧装置と組み合わせる際には、分離流路の長さに沿った断面積の変化を最小限に抑える要件も適用される。電気噴霧装置のノズルの内径に対する断面積 $Nozzle_{Area}^2$ は、流路断面積 $Channel_{Area}^2$ とほぼ同じである。実際的には、 $Nozzle_{Area}^2 / Channel_{Area}^2$ の比が2未満であることが望ましい。分離装置の断面積は、ポスト用の断面積の割合と隣接するポストからの離隔距離とを算出することによって求めることができる。次いで、以下の数式から所与の流路用の断面積を算出することができる。

【数4】

$$Channel_{Area} = Width_{ch} * Depth_{ch} \left(1 - (Dia_{post} / (Diam_{post} + Spacing_{post})) \right) \quad (4)$$

式中、 $Width_{ch}$ は分離流路幅であり、 $Depth_{ch}$ は分離流路深さであり、 Dia_{post} はポスト直径であり、 $Spacing_{post}$ はポスト間隔である。電気噴霧ノズルの断面積を分離流路の断面積と等しい値に設定することによって、特定の流路レイアウトについての電気噴霧装置の最適な内径を算出することができる。円筒形ノズルの

断面積 $Nozzle_{Area}^2$ は数式5によって定義される。

【数5】

$$Nozzle_{Area} = \pi r^2 = \pi (d/2)^2 \quad (5)$$

式中、 r は内側半径であり、 d はノズルの内径である。

【0093】

$Nozzle_{Area}^2$ を $Channel_{Area}^2$ と等しい値に設定することによって、所与の流路断面積についての最適なノズル内径 $Nozzle_{InnerDia}$ を数式6から求めることができる。

【数6】

$$Nozzle_{InnerDia} = 2 * \sqrt{\frac{Channel_{Area}}{\pi}} \quad (6)$$

【0094】

表1は、幅 $50\mu m$ 深さ $10\mu m$ の流路についてのポスト直径および間隔のいくつかの例に関する最適なノズル内径のいくつかの例をリストしたものである。

【表1】 ポストを備える幅 $50\mu m$ 深さ $10\mu m$ の流路と最適な電気噴霧ノズル内径との関係

ポスト直径 μm	ポスト間隔 μm	流路およびノズルの断面積 μm^2	電気噴霧ノズル内径 μm
1	0.1	45	7.6
1	0.2	83	10.3
1	0.3	115	12.1
1	0.4	143	13.5
1	0.5	167	14.6
1	0.8	222	16.8
1	1	250	17.8
1	1.5	300	19.5
2	0.1	24	5.3
2	0.2	45	7.6
2	0.3	65	9.1
2	0.4	83	10.3
2	0.5	100	11.3
2	0.8	143	13.5
2	1	167	14.6
2	1.5	214	16.5

【0095】

本発明のさらに他の態様では、複数の液体クロマトグラフィ電気噴霧システムを単一のチップ上に形成し、続いて行われる分析用の共通の点に多数のサンプルを供給することができる。電気噴霧装置の複数のノズルは、単一のチップの中央近傍の、比較的小さな直径を有する円の周りに、放射状に位置決めすることができる。

【0096】

マルチシステム・チップ上の電気噴霧ノズルの放射状分散アレイは、各ノズルを電気噴霧質量分析計のイオン・サンプリング・オリフィスの近傍に位置決めすることによってこのイオン・サンプリング・オリフィスと相互接続することができる。電気噴霧ノズルの密な放射状構成によって、各ノズルを電気噴霧質量分析計のイオン・サンプリング・オリフィスに近接した位置に位置決めすることができる。たとえば、半径1mmの円の周りに、65 μm の離隔距離を置いて96個の20 μm ノズルをエッチングすることができる。

【0097】

したがって、マルチシステム・チップにより、微小電気機械システム(MEMS)技術を使用して製造される高速順次化学分析システムが実現される。たとえば、マルチシステム・チップによって、多数のサンプルを自動的に順次分離し注

入することができ、その結果、分析スループットが著しく高くなり、質量分析計を使用して、たとえば、薬物を発見するための化合物を多量に検出することができる。

【0098】

本発明の他の態様では、液体サンプルの電気噴霧を生成するシリコン・マイクロチップに基づいた電気噴霧装置が提供される。この電気噴霧装置は、電気噴霧される流体を分析する大気圧イオン化質量分析計（「API-MS」）の下流側に相互接続または一体化することができる。本発明の他の態様は、たとえば、ガラス、プラスチック、またはシリコン製の基板を有することのできる一体化小形液相分離装置である。

【0099】

電気噴霧装置製造手順

電気噴霧装置100は、好ましくは、熱酸化、フォトリソグラフィ、反応性イオン・エッチング（RIE）、化学蒸着、イオン注入、金属蒸着など十分に確立された制御可能な薄膜シリコン処理技法を使用して、モノリシック・シリコン基板として製造される。このようなシリコン処理技法を使用した製造は、互いに類似した装置の大量並行処理を容易にし、時間およびコスト面で効率的であり、重要な寸法をより厳しく制御することを可能にし、容易に再現可能であり、全体的に一体的な装置をもたらし、それによって組立て要件をなくす。さらに、この製造シーケンスは、流体供給システムとの相互接続および接続を容易にするか、単一の一体化システムを形成するために流体供給サブシステムとの一体化を容易にするための物理的アспектまたは微細形状を、電気噴霧装置の注入面および／または吐出面上に形成するように容易に延長することができる。

【0100】

注入面処理：ウェハ貫通流路への入口

図9Aから図9Eは、本発明の電気噴霧装置を製造する際の、基板の注入側に対する処理ステップを示している。図9Aおよび図9Bのそれぞれ平面図および断面図（図9Aの線9B-9Bに沿った断面図）を参照するとわかるように、両面研磨シリコン・ウェハ200が酸化環境で高温にさらされ、基板202の注入側203で二酸化ケイ素

の層または膜204を成長させ、基板202の吐出側205で二酸化ケイ素の層または膜206を成長させる。結果として得られる二酸化ケイ素層204、206はそれぞれ厚さが約1 μm ないし2 μm である。二酸化ケイ素層204、206は、続いて行われる、シリコン基板202のある領域の選択的エッチングのためのマスクとして働く。二酸化ケイ素層206は、後述のように基板貫通流路用のエッチ・ストップとしても働く。

【0101】

基板200の注入側203上の二酸化ケイ素層204上に、ポジティブ・ワーキング・フォトレジストの膜208が堆積される。続いてエッチングされるウェハ貫通流路への入口に対応するフォトレジスト208の領域が、波長が365ナノメートル、405ナノメートル、または436ナノメートルの青色光や近紫外線などの光学リソグラフィック露光ツール・パッシング短波長光によってマスクを通して選択的に露光される。

【0102】

図9Cおよび図9Dの断面図に示すように、フォトレジスト208が現像された後、フォトレジストの露光された領域210が除去され、その下にある二酸化ケイ素層204に対して開放され、それに対して、露光されていない領域は依然としてフォトレジスト208'によって保護されている。次いで、二酸化ケイ素層204の露光された領域212が、保護フォトレジスト208'に対する高度の異方性および選択性を有するフッ素ベースのプラズマによって、シリコン基板202に達するまでエッチングされる。図9Dの断面図に示すように、残りのフォトレジスト208'は、シリコン基板200の注入側203への垂直エッチングによってあるパターンを形成するために続いて行われるフッ素ベースのシリコン・エッチング時の追加的なマスクングを行う。

【0103】

図9Eの断面図に示すように、シリコン基板の基板貫通流路214は、フッ素ベースの別のエッチングによって垂直方向に形成される。本明細書で説明する製造プロセスの利点は、アスペクト比（すなわち、深さと幅の比）など貫通流路の寸法を確実にかつ再現可能に制限し、制御できることである。基板貫通流路は、吐出面上の二酸化ケイ素層に達するまでシリコン基板を貫通するように選択的にエッ

チングされる。

【0104】

基板貫通流路は、吐出面構造を注入面ウェハ貫通流路と位置合わせするために使用される。基板貫通流路は、基板を貫通して基板200の吐出側205の二酸化ケイ素層206までエッチングされる。吐出面上のこの二酸化ケイ素層206は注入面処理用のエッチ・ストップとして働く。二酸化ケイ素は、注入面のエッチングと吐出側マスクを位置合わせできるようにする可視光線を透過させる。この位置合わせ方式では、注入側微細形状と吐出側微細形状を $1\mu\text{m}$ 以内に位置合わせすることができる。吐出面上の二酸化ケイ素層は依然としてそのままであり、続いて行われる吐出面処理において吐出側にレジストを容易にコーティングできるようにする。

【0105】

吐出面処理：ノズルおよび周囲面構造

図10Aから図10Fは、本発明の電気噴霧装置100を製造する際の基板202の吐出側205に対する処理ステップを示している。図10Bの断面図（図10Aの線10B-10Bに沿った断面図）に示すように、基板202の吐出側205の二酸化ケイ素層206上にポジティブ・ワーキング・フォトレジストの膜216が堆積される。基板貫通位置合わせマークを使用して、吐出側205のパターンが、すでに基板202の注入側203に形成されているパターンと位置合わせされる。

【0106】

位置合わせの後で、ノズルの外径および凹部環状領域の外径を形成するフォトレジスト216の領域が、波長が365ナノメートル、405ナノメートル、または436ナノメートルの青色光や近紫外線などの光学リソグラフィック露光ツール・パッシング短波長光によって吐出側マスクを通して選択的に露光される。図10Cの断面図に示すように、次いで、フォトレジスト216が現像され、凹部環状領域がその下にある二酸化ケイ素層220に対して開放され、それに対して、露光されていない領域が依然としてフォトレジスト216'によって保護されるように、フォトレジスト218の露光された領域が除去される。次いで、二酸化ケイ素層206の露光された領域220が、保護フォトレジスト216'に対する高度の異方性および選択性を有

するフッ素ベースのプラズマにより、図10Dに示すようにシリコン基板202に達するまでエッチングされる。

【0107】

図10Eに示すように、フッ素ベースのエッチングにより、吐出ノズル224を形成する凹部環状領域222が形成される。凹部環状領域222およびノズル224を形成するための所望の深さが得られた後、酸素プラズマ内、または過酸化水素 (H_2O_2) で活性化された硫酸 (H_2SO_4) のような活性酸化薬品槽内で、残りのフォトレジスト216' が除去される。次いで、図10Fに示すように、フッ化水素酸を使用して二酸化ケイ素層206が除去され、基板貫通流路214が開放される。

【0108】

この製造方法では、単結晶シリコン基板をエッチングすることによって電気噴霧装置の微細形状を形成することにより、組立てを必要とせずに、製造後の電気噴霧装置に優れた機械的安定性が付与される。この位置合わせ方式では、 $2\mu m$ 未満のノズル壁と最小で $5\mu m$ のノズル外径とを再現可能に実現することができる。この製造シーケンスでは、吐出側シリコン・エッチングの相対量を調整することによってノズル高を調節することができる。さらに、凹部環状領域の左右方向範囲および形状をその深さとは独立に調節することができる。凹部環状領域の深さはまた、ノズル高を決定し、かつ基板の吐出側のエッチングの範囲によって決定される。凹部環状領域の左右方向範囲および形状を調節することによって、電気噴霧装置と抽出電極との間の電界を修正し制御することができる。

【0109】

あるいは、図11Aから図11Bおよび図12Aから図12Eに示すように、基板貫通位置合わせマークと組み合わされた2つのステップで基板の各側を部分的にエッチングすることによって、基板貫通流路が形成される電気噴霧装置の製造を実施することができる。

【0110】

注入面処理：ウェハ貫通流路の出口

図11Aから図11Dは、本発明の電気噴霧装置を製造する際の、基板の注入側に対する処理ステップを示している。図11Aおよび図11Bのそれぞれ平面図および断面

図（図11Aの線11B-11Bに沿った断面図）を参照するとわかるように、両面研磨シリコン・ウェハ200が酸化環境で高温にさらされ、基板202の注入側203で二酸化ケイ素の層または膜204を成長させ、基板202の吐出側205で二酸化ケイ素の層または膜206を成長させる。結果として得られる二酸化ケイ素層204、206はそれぞれ厚さが約1 μ mないし2 μ mである。二酸化ケイ素層204、206は、続いて行われる、シリコン基板202のある領域の選択的エッチングのためのマスクとして働く。二酸化ケイ素層206は、後述のように基板貫通位置合わせ微細形状用のエッチ・ストップとしても働く。

【0111】

基板200の注入側203上の二酸化ケイ素層204上に、ポジティブ・ワーキング・フォトレジストの膜208'が堆積される。続いてエッチングされるウェハ貫通位置合わせ流路208および装置流路202に対応するフォトレジストの領域が、波長が365ナノメートル、405ナノメートル、または436ナノメートルの青色光や近紫外線などの光学リソグラフィック露光ツール・パッシング短波長光によってマスクを通して選択的に露光される。フォトレジスト208'が現像された後、フォトレジストの露光された領域210が除去され、その下にある、位置決め合わせ流路210および装置流路212の二酸化ケイ素層204が露光される。露光されていない領域は、露光されていないフォトレジスト208'によって依然として保護されている。図11Cに示すように、次いで、二酸化ケイ素層204の露光された領域212が、保護フォトレジスト208'に対する高度の異方性および選択性を有するフッ素ベースのプラズマによって、シリコン基板200に達するまでエッチングされる。残りのフォトレジスト208'は、シリコン基板204の注入側203への垂直エッチングによってあるパターンを形成するために続いて行われるフッ素ベースのシリコン・エッチング時に追加的なマスクングを行う。

【0112】

図11Dの断面図に示すように、シリコン基板200の基板貫通位置合わせ流路215および注入側流路211は、フッ素ベースの別のエッチングによって垂直方向に形成される。本明細書で説明する製造プロセスの利点は、アスペクト比（深さと幅の比）など、エッチングによってシリコンに形成すべき微細形状の寸法を確実に

かつ再現可能に制限し制御できることである。フッ素ベース・エッチング速度は、エッチングされている微細形状の寸法に依存する。したがって、より大きな微細形状は、より小さな微細形状よりも高速に基板にエッチングされる。本明細書で説明するプロセスでは、基板貫通位置合わせマーク215は、注入側流路211よりもサイズ（直径）がわずかに大きくてよい。したがって、基板貫通位置合わせ流路215の直径が大きければ大きいほど、注入側流路211と比べてより高速に基板202にエッチングされる。基板貫通位置合わせマークは、吐出面205上のエッチ・ストップとして働く二酸化ケイ素層206に到達するまでシリコン基板202を完全に貫通するように選択的にエッチングされる。しかし、より小さな直径の注入側流路211はウェハの一部にしかエッチングされない。通常、基板貫通位置合わせマークの直径は、必要な位置合わせ公差をもたらすように最終基板貫通流路214よりも最大で数十ミクロン大きな値を有することができる。

【0113】

基板貫通位置合わせマークは、たとえば直径 $25\mu\text{m}$ の円から成り、流路マスクに組み込まれている。基板貫通位置合わせマークは、基板を貫通して基板の吐出側の二酸化ケイ素層に達するようにエッチングされる。吐出面上のこの二酸化ケイ素層は、注入面処理用のエッチ・ストップとして働く。二酸化ケイ素は、注入面のエッチングと吐出側マスクを位置合わせできるようにする可視光線を透過させる。この位置合わせ方式では、注入側微細形状と吐出側微細形状を $1\mu\text{m}$ 以内に位置合わせすることができる。吐出面上の二酸化ケイ素層は依然としてそのままであり、続いて行われる吐出面処理において吐出側にレジストを容易にコーティングできるようにする。

【0114】

吐出面処理：ノズルおよび周囲面構造

図12Aから図12Eは、本発明の電気噴霧装置100を製造する際の基板の吐出側205に対する処理ステップを示している。図12Aおよび図12Bのそれぞれ平面図および断面図（図12Aの線12B-12Bに沿った断面図）に示すように、基板202の吐出側205の二酸化ケイ素層206上にポジティブ・ワーキング・フォトリソの膜が堆積される。ノズルの内径および外径と吐出側205の凹部環状領域の外径とを形成す

るパターンが、すでに基板の注入側203に形成されているパターンと、基板貫通位置合わせ流路215を使用して位置合わせされる。

【0115】

位置合わせの後で、ノズルの内径および外径と、凹部環状領域の外径とを形成するフォトリソグラフィック露光ツール・パッシング短波長光によって吐出側マスクを通して選択的に露光される。図12Cの断面図に示すように、次いで、露光済みのフォトリソグ218'が現像され、装置微細形状がその下にある二酸化ケイ素層206に対して開放され、それに対して、露光されていない領域が、露光されていないフォトリソグ218'によって依然として保護されるように、フォトリソグ218の露光された領域が除去される。次いで、二酸化ケイ素層206の露光された領域212が、保護フォトリソグ218'に対する高度の異方性および選択性を有するフッ素ベースのプラズマにより、図12Cに示すようにシリコン基板200に達するまでエッチングされる。

【0116】

図12Dに示すように、フッ素ベースのエッチングにより、吐出ノズル224と、このノズルの外部にある凹部環状領域222と、注入側流路211に到達して基板貫通流路214が形成されるまでエッチングされる吐出側流路213とが形成される。凹部環状領域222およびノズル224のための所望の深さが得られた後、酸素プラズマ内、または過酸化水素 (H_2O_2) で活性化された硫酸 (H_2SO_4) のような活性酸化薬品槽内で、残りのフォトリソグ218'が除去される。図12Eに示すように、フッ化水素酸を使用して二酸化ケイ素層204および206が除去され、基板貫通流路214が開放される。

【0117】

この製造方法では、単結晶シリコン基板をエッチングすることによって電気噴霧装置の微細形状を形成することにより、組立てを必要とせずに、製造後の電気噴霧装置に優れた機械的安定性が付与される。さらに、この装置の製造シーケンスで説明した可視位置合わせマークを使用すると、注入側微細形状と吐出側微細形状を $1\mu m$ 以内に位置合わせすることができる。このため、赤外線を用いるすでに開示された位置合わせ方式を使用して従来実現されているよりも小さな全体的

なノズル寸法が得られる。凹部環状領域の左右方向範囲および形状を制御することによって、電気噴霧装置100と抽出電極との間の電界を修正し制御することができる。

【0118】

以下に、ウェハ貫通流路およびノズルを製造するための他の方式について論じる。ここで、流路およびノズルの表側と裏側との位置合わせは、エッチング処理の前にウェハの注入側と吐出側の両方をパターン化することによって行われる。両面研磨シリコン基板が酸化環境で高温にさらされ、基板の注入側および吐出側で二酸化ケイ素の層または膜が成長する。結果として得られる二酸化ケイ素層の厚さは約 $1\mu\text{m}$ ないし $2\mu\text{m}$ である。二酸化ケイ素層は、続いて行われる、シリコン基板のある領域の選択的エッチングのためのマスクとして働く。ウェハの注入側および吐出側の二酸化ケイ素上にポジティブ・ワーキング・フォトレジストの膜が堆積される。

【0119】

光学リソグラフィック露光ツールを使用して注入マスクと吐出マスクが互いに位置合わせされる。位置合わせされたマスクの間にシリコン基板が位置決めされ、その後、光学リソグラフィック露光ツールによって注入側および吐出側が露光される。以後のウェハの処理は、前述のように行われる。

【0120】

基板を電氣的に絶縁する準備

図13から図15の断面図に示すように、シリコン基板102を酸化大気中で高温にさらすことによって基板102のすべてのシリコン表面上で二酸化ケイ素の層117が成長する。この層は通常、 $1\mu\text{m}$ 未満だけ成長し、基板の表面からあらゆる材料を除去する。この二酸化ケイ素層は、フッ化水素酸を使用してシリコン基板から除去される。シリコン基板は、さらに酸化大気炉内で高温にさらされ、二酸化ケイ素118は、厚さが $1\mu\text{m}$ ないし $4\mu\text{m}$ になるまで成長する。チッ化ケイ素をすべての表面に厚さが最大で $2\mu\text{m}$ になるように共形コーティングする低压化学蒸着（「LP CVD」）を使用して、二酸化ケイ素層上にさらにチッ化ケイ素層120が堆積される。チッ化ケイ素により、水およびイオンが二酸化ケイ素層を貫通し、ウェハ貫通

流路104内の流体とシリコン基板102が電氣的に接続されるのが防止される。基板のすべての表面上の二酸化ケイ素層118およびチッ化ケイ素層120は、流路104内の流体をシリコン基板から電氣的に絶縁し、流路104内の流体とシリコン基板102にそれぞれの異なる電位を印可し維持できるようにする。

【0121】

すべてのシリコン表面が酸化され、酸化の温度および時間を選択することによって制御できる厚さを有する二酸化ケイ素が形成される。すべての二酸化ケイ素表面にLPCVDによってチッ化ケイ素がコーティングされる。二酸化ケイ素およびチッ化ケイ素の最終的な厚さとしては、装置において所望の電氣的絶縁度が実現されるような厚さを選択することができる。二酸化ケイ素およびチッ化ケイ素の層が厚ければ厚いほど、電氣的な破壊に対する抵抗が大きくなる。シリコン基板100は、その縁部を金属化できるように所望のサイズまたはアレイの電気噴霧装置として分割される。図15に示すように、公知の熱蒸発技法および金属蒸着技法を使用して、シリコン基板の縁部124に導電材料122がコーティングされる。

【0122】

電気噴霧装置100用の上述の製造シーケンスは、単一のモノリシック基板で実現される複数の流路および／または複数の吐出ノズルを含む複数の電気噴霧装置を備える単一のモノリシック・システムの同時製造に容易に適合させることができ、かつ適用することができる。さらに、各処理ステップは、単に、たとえば、レイアウト設計を修正し、かつ／またはフォトマスクの極性を変更しポジティブ・ワーキング・フォトレジストを利用するのではなくネガティブ・ワーキング・フォトレジストを使用することによって、互いに類似した電気噴霧装置または互いに異なる電気噴霧装置を製造するように修正することができる。

【0123】

液体クロマトグラフィ電気噴霧装置製造手順

本発明の液体クロマトグラフィ／電気噴霧（「LC/ESI」）装置の製造について、図16Aから図16Iを参照して説明する。LC/ESI装置は好ましくは、熱酸化、フォトリソグラフィ、反応性イオン・エッチング（RIE）、化学蒸着、イオン注入、金属蒸着など確立されており十分に制御可能な薄膜シリコン処理技法を使用して

モノリシック・シリコン・マイクロデバイスとして製造される。このようなシリコン処理技法を使用した製造は、互いに類似した装置の大量並行処理を容易にし、時間およびコスト面で効率的であり、重要な寸法をより厳しく制御することを可能にし、容易に再現可能であり、全体的に一体的な装置をもたらし、それによって組立て要件をなくす。

【0124】

図16Aおよび図16Bのそれぞれ平面図および断面図（図16Aの線16B-16Bに沿った断面図）を参照するとわかるように、両面研磨された厚さが約 $250\mu\text{m}$ ないし $300\mu\text{m}$ のシリコン・ウェハ基板500が酸化大気中で高温にさらされ、分離基板500のクロマトグラフィ側503で二酸化ケイ素の層または膜502を成長させ、分離基板500の電気噴霧側505で二酸化ケイ素の層または膜504を成長させる。結果として得られる二酸化ケイ素層502、504はそれぞれ厚さが約 $1\mu\text{m}$ ないし $2\mu\text{m}$ である。二酸化ケイ素層502、504は、続いて行われる、分離基板500のある領域の選択的エッチングのためのマスクとして働く

【0125】

分離基板500のクロマトグラフィ側503上の二酸化ケイ素層502上に、ポジティブ・ワーキング・フォトレジストの膜506が堆積される。続いてエッチングされる槽、サンプル注入流路、分離流路、および分離ポストに対応する、フォトレジスト506のある領域が、光学リソグラフィック露光ツールによってマスクを通して選択的に露光される。

【0126】

図16Cの断面図を参照するとわかるように、フォトレジスト506が現像された後、それぞれ槽508および分離流路510に対応するフォトレジストの露光された領域が除去され、その下にある二酸化ケイ素層502に対して開放され、それに対して、露光されていない領域は依然としてフォトレジスト506'によって保護されている。次いで、二酸化ケイ素層502の露光された領域508が、保護フォトレジスト506'に対する高度の異方性および選択性を有するフッ素ベースのプラズマによって、シリコン分離基板500に達するまでエッチングされる。残りのフォトレジストは、酸素プラズマ内、または過酸化水素（ H_2O_2 ）で活性化された硫酸（ H_2SO_4 ）

のような活性酸化薬品槽内で除去される。

【0127】

図16Dの断面図に示すように、槽410、分離流路412、および分離流路内の分離ポスト416は、引用によって本明細書に組み入れられている米国特許第5501893号に記載されたフッ素ベースの別のエッチングによって、シリコン分離基板500に垂直に形成される。好ましくは、槽410と分離流路412は、公知のエッチング速度でのエッチング時間によって調節される同じ深さを有する。槽410および流路412の深さは好ましくは、約 $5\mu\text{m}$ から $20\mu\text{m}$ の間であり、より好ましくは約 $10\mu\text{m}$ から $15\mu\text{m}$ の間である。

【0128】

図16Eの断面図を参照するとわかるように、残りのフォトレジスト506'が除去され、基板500が酸化大気中で高温にさらされ、図16Dで説明した前のエッチング中に形成されたポスト416の間隔を最小限に抑えるのに十分な二酸化ケイ素の層または膜502'が成長する。あるいは、ポスト416間隔を密閉するのに十分なPECVD二酸化ケイ素を基板のクロマトグラフィ側に堆積させることができる。

【0129】

図16Fの断面図を参照するとわかるように、分離基板500のクロマトグラフィ側503上の二酸化ケイ素層502上に、ポジティブ・ワーキング・フォトレジストの膜506が堆積される。次に図16Gおよび図16Hのそれぞれ平面図および断面図（図16Gの線16H-16Hに沿った断面図）を参照するとわかるように、続いてエッチングされる槽基板貫通流路404および電気噴霧基板貫通流路406に対応するフォトレジスト516のある領域が、光学リソグラフィック露光ツールによってマスクを通して選択的に露光される。フォトレジスト516'が現像された後、槽基板貫通流路および電気噴霧基板貫通流路に対応するフォトレジスト516'の露光された領域518が除去され、その下にある、分離基板500の二酸化ケイ素層502'が露光される。次いで、露光された二酸化ケイ素層が、保護フォトレジスト516'に対する高度の異方性および選択性を有するフッ素ベースのプラズマによって、シリコン分離基板500に達するまでエッチングされる。残りのフォトレジストは、シリコン基板500

の基板貫通エッチング中に追加的なマスキングを行うように所定の位置に残される。

【0130】

次に図16Iの断面図に示すように、槽基板貫通流路および電気噴霧基板貫通流路は、引用によって本明細書に組み入れられている米国特許第5501893号に記載されたフッ素ベースのエッチングによって、シリコン分離基板500に垂直に形成される。槽基板貫通流路404および電気噴霧基板貫通流路406は、二酸化ケイ素層504に到達するまでエッチングされる。残りのフォトレジストは、酸素プラズマ内、または過酸化水素 (H_2O_2) で活性化された硫酸 (H_2SO_4) のような活性酸化薬品槽内で除去される。

【0131】

図17Aから図17Dに示す電気噴霧装置の吐出面処理においてすでに概略的に説明した方法と同じ方法を使用して、残りのノズルおよび凹部環状領域がエッチングされる。図17Aは、基板500の電気噴霧側505の凹部環状領域408を形成するパターンの平面図である。基板貫通位置合わせ流路を使用して、既存の微細形状が、基板のクロマトグラフィ側503にすでに形成されている微細形状と位置合わせされる。

【0132】

位置合わせの後で、基板500の電気噴霧側505の凹部環状領域408を形成するパターンを形成するフォトレジストの領域が、光学リソグラフィック露光ツールによってマスクを通して選択的に露光される。図17Bの断面図（図17Aの線17B-17Bに沿った断面図）に示すように、次いで、露光されたフォトレジスト518' が現像され、フォトレジストの露光された領域が、その下にある二酸化ケイ素層504まで除去される。次いで、二酸化ケイ素層504の露光された領域が、保護フォトレジスト518' に対する高度の異方性および選択性を有するフッ素ベースのプラズマによって、シリコン基板500に達するまでエッチングされる。

【0133】

図17Cに示すように、フッ素ベースのエッチングによって、吐出ノズル424、このノズルの外部にある凹部環状領域422が形成される。凹部環状領域422およびノ

ズル424の所望の深さが得られた後、酸素プラズマ内、または過酸化水素 (H_2O_2) で活性化された硫酸 (H_2SO_4) のような活性酸化薬品槽内で残りのフォトレジスト518' が除去される。図17Dに示すように、フッ化水素酸を使用して二酸化ケイ素層502' および504が除去され、基板貫通流路が開放される。

【0134】

完成したLC/ESI装置の同じ側に槽基板貫通流路および電気噴霧ノズルを形成することの利点は、そうした場合に基板の裏側に微細形状がなくなることである。この基板を別のガラスまたはシリコン製基板に結合し、後者の基板をさらに保護パッケージに結合することができる。

【0135】

基板を電氣的に絶縁する準備

シリコン基板を酸化大気中で高温にさらすことによって基板のすべてのシリコン表面上で二酸化ケイ素の層が成長する。この層は通常、 $1\mu\text{m}$ 未満だけ成長し、基板の表面からあらゆる材料を除去する。この二酸化ケイ素層は、フッ化水素酸を使用してシリコン基板から除去される。シリコン基板は、さらに酸化大気中で高温にさらされ、二酸化ケイ素118は厚さが $1\mu\text{m}$ ないし $4\mu\text{m}$ になるまで成長する。チッ化ケイ素をすべての表面に厚さが最大で $2\mu\text{m}$ になるように共形コーティングする低圧化学蒸着 (LPCVD) を使用して、二酸化ケイ素層上にさらにチッ化ケイ素の層122が堆積される。あるいは、プラズマ強化化学蒸着を使用して、プラズマにさらされた垂直表面上に二酸化ケイ素および／またはチッ化ケイ素を選択的に堆積させることができる。水およびイオンがシリコン・デバイスの二酸化ケイ素層を貫通するのをチッ化ケイ素が妨げることは公知である。チッ化ケイ素はさらに、LC/ESI装置内の流体とシリコン基板162が電氣的に接続されるのを防止する。基板162のすべての表面上の二酸化ケイ素層118およびチッ化ケイ素層122は、流路内の流体を基板162から電氣的に絶縁し、装置内の流体とシリコン基板200にそれぞれの異なる電位を印可し維持できるようにする。二酸化ケイ素表面上のシラノール基を化学的に修正できるように、LPCVDを使用して追加的な二酸化ケイ素層を堆積させることができる。最終的な断面積は、分離流路および電気噴霧基板貫通流路の全長に沿って同一であるべきである。

【0136】

カバー基板内の電極176およびボンド・パッドは、好ましくはガラスおよび／またはシリコンを備え、同様な公知の熱蒸発および金属蒸着を使用して堆積される。カバー・プレートは好ましくは、流体をLC/ESI装置に封じ込め絶縁することができるように任意の適切な方法によって分離基板に気密に結合される。結合方法の重要な要件には、結合後に液体クロマトグラフィ装置が適切に機能するように分離基板の微細形状とカバー基板の微細形状を位置合わせすることと、液体クロマトグラフィ装置の外側から電極（もしあれば）に手を届かせることができるようにボンド・パッドおよび／または金属ラインなどの導電性リードスルーをレイアウト設計に含めることが含まれる。

【0137】

図6Cの概略断面図は、本発明の電気噴霧装置と一体化された本発明の液体クロマトグラフィ装置を備える液体クロマトグラフィ電気噴霧システム160を示している。液体クロマトグラフィ装置の出口オリフィス170と電気噴霧装置の入口オリフィスとの間に均質な界面が形成されている。この単一一体化システムでは、液体クロマトグラフィ装置の出口オリフィスから出る流体をオンチップで電気噴霧装置の入口オリフィスに供給して電気噴霧を生成することができる。

【0138】

単一チップ上の多重液体クロマトグラフィ電気噴霧システム

単一のチップ上に複数の液体クロマトグラフィ電気噴霧システムを形成し、続いて行われる分析用の共通の点に多数のサンプルを供給することができる。

【0139】

マルチシステム・チップと質量分析計とのインタフェース

マルチシステム・チップ上の電気噴霧ノズルの半径方向分散アレイは、ノズルをサンプリング・オリフィスの近傍に位置決めすることによって質量分析計のサンプリング・オリフィスと一体化することができる。電気噴霧ノズルの密な半径方向構成によって、これらのノズルを質量分析計のサンプリング・オリフィスに近接した位置に位置決めすることができる。

【0140】

電気噴霧用の1つまたは複数のノズルをサンプリング・オリフィスの近傍に位置決めするときは、マルチシステム・チップをサンプリング・オリフィスに対して回転させることができる。次いで、電気噴霧用の1つまたは複数のノズルに適切な電圧を印可することができる。あるいは、比較的密な半径に収束するすべてのノズルが電気噴霧プロセスに関して適切に位置決めされるように、マルチシステム・チップを質量分析計のサンプリング・オリフィスに対して固定することができる。当然のことながら、ノズルの再配置を不要にすることにより、単一のマルチシステム・チップの再現性が高く迅速な位置合わせが可能になり、分析の速度が増す。

【0141】

本発明を例示を目的として詳しく説明したが、このような詳細は例示のためのものに過ぎず、当業者であれば、特許請求の範囲によって定義される本発明の趣旨および範囲から逸脱せずに本発明を変形することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1A】 小さな荷電液滴を放出する電気噴霧システムの概略図である。

【図1B】 荷電量が不十分な液滴を放出する電気噴霧システムの概略図である。

【図1C】 開始電圧が500V、750V、1000V、および1500Vであり、電気噴霧システムの毛管先端と対電極との間の距離が2mmである場合の、溶液の表面張力と毛管先端直径との関係をプロットしたグラフである。

【図2Aから2D】 電気噴霧システムと、リング電極に対する毛管先端の位置の、噴霧の液滴直径に対する効果とを示す図である。

【図3】 図3Aから図3Cはそれぞれ、本発明による電気噴霧装置の斜視図、平面図、および断面図である。図3Cは、図3Bの線3C-3Cに沿った断面図である。図3Dは、本発明による電気噴霧装置の代替態様の断面図である。図3Eおよび3Fは、微細な噴霧および荷電量が最小限の液滴を生成する本発明の電気噴霧装置の使用法を示す図である。図3Gは、小型化モノリシック・クロマトグラフィ装置またはその他の液体サンプル・ハンドリング装置と共に本発明の電気噴霧装置を使用する方法を示す図である。図3Hは、流体プローブと結合された本発明の電気噴霧

装置を示す断面図である。図3Iは、図3Hの電気噴霧装置の注入側の斜視図である。

【図4】 図4Aは、本発明による電気噴霧装置を示す写真である。図4Bは、本発明による電気噴霧装置の斜視図である。図4Cは、電気噴霧を生成する本発明による電気噴霧装置の斜視図である。図4Dは、本発明の電気噴霧装置から噴霧されたレゼルペリン溶液の質量スペクトルである。図4Eは、本発明の電気噴霧装置から噴霧された1nMのシトクロムC溶液の質量スペクトルである。図4Fは、本発明の電気噴霧装置から噴霧された0.1nMのチトクロームC溶液の質量スペクトルである。

【図5Aから5B】 本発明による電気噴霧装置の多重アレイのそれぞれ、斜視図および断面図である。図5Bは、図5Aの線5B-5Bに沿った図である。

【図6】 図6Aから図6Bは、本発明によるマイクロチップに基づいた液体クロマトグラフィの代替態様の斜視図である。図6Cは、図6Bの線6C-6Cに沿ったマイクロチップを基とした液体クロマトグラフィの装置の断面図である。

【図7Aから7F】 いくつかの異なる分離ポスト間隔を示す図である。

【図8Aから8B】 本発明による液体クロマトグラフィで利用できる互いに間隔を置いて配置されたポストを含む流路のコンピュータ援用レイアウトの平面図である。

【図9Aから9E】 電気噴霧装置の注入側用の製造シーケンスの一態様を示す図である。

【図10Aから10F】 電気噴霧装置の吐出側用の製造シーケンスの他の態様を示す図である。

【図11Aから11D】 独立の基板貫通位置合わせ流路が装置レイアウトに組み込まれている電気噴霧装置の注入側の製造シーケンスの他の態様を示す図である。

【図12Aから12E】 独立の基板貫通位置合わせ流路が装置レイアウトに組み込まれている電気噴霧装置の吐出側の製造シーケンスの他の態様を示す図である。

【図13】 犠牲二酸化ケイ素層を有する電気噴霧装置を示す図である。

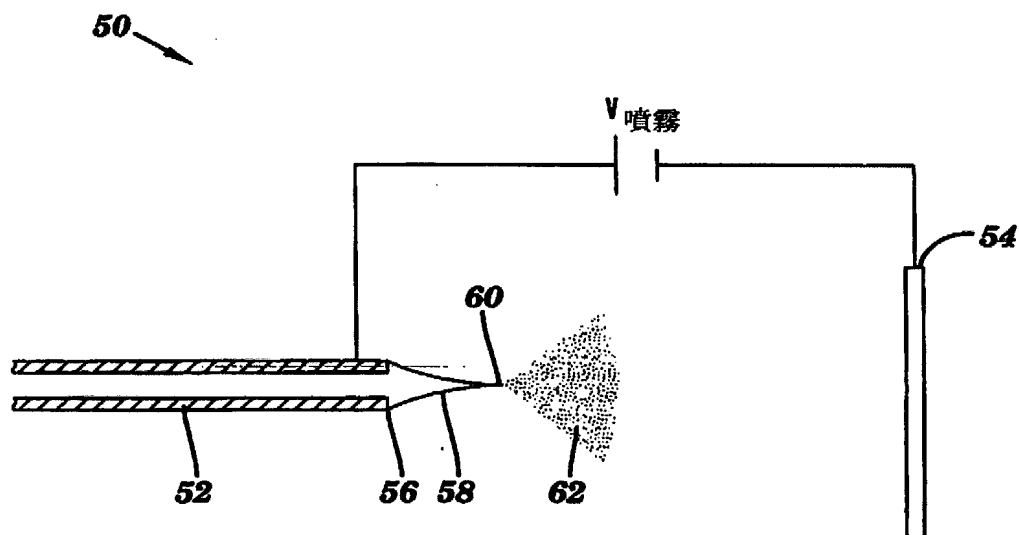
【図14】 二酸化ケイ素およびチッ化ケイ素層を有する電気噴霧装置を示す図である。

【図15】 シリコン基板の縁部上に二酸化ケイ素、チッ化ケイ素層、および導電性金属電極を有する電気噴霧装置を示す図である。

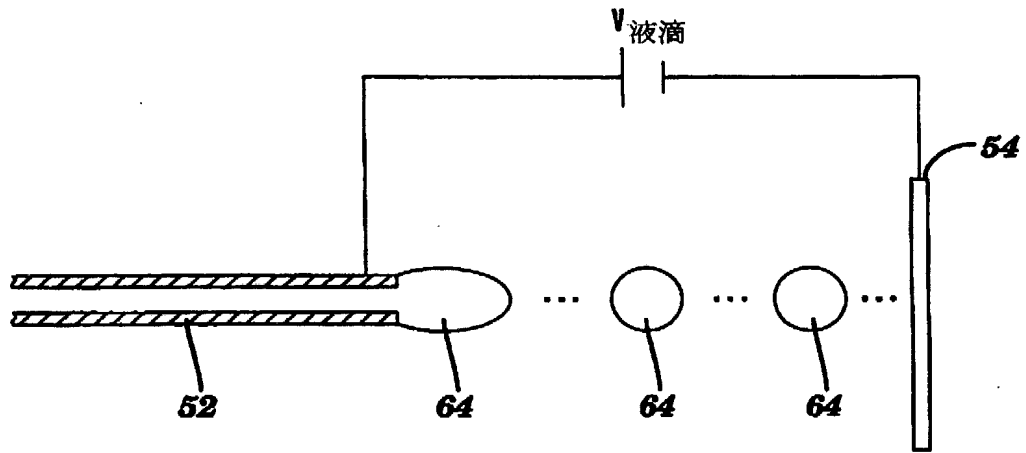
【図16Aから16I】 一体型液体クロマトグラフィ電気噴霧装置のクロマトグラフィ側製造シーケンスの態様を示す図である。

【図17Aから17D】 一体型液体クロマトグラフィ電気噴霧装置の電気噴霧側製造シーケンスの他の態様を示す図である。

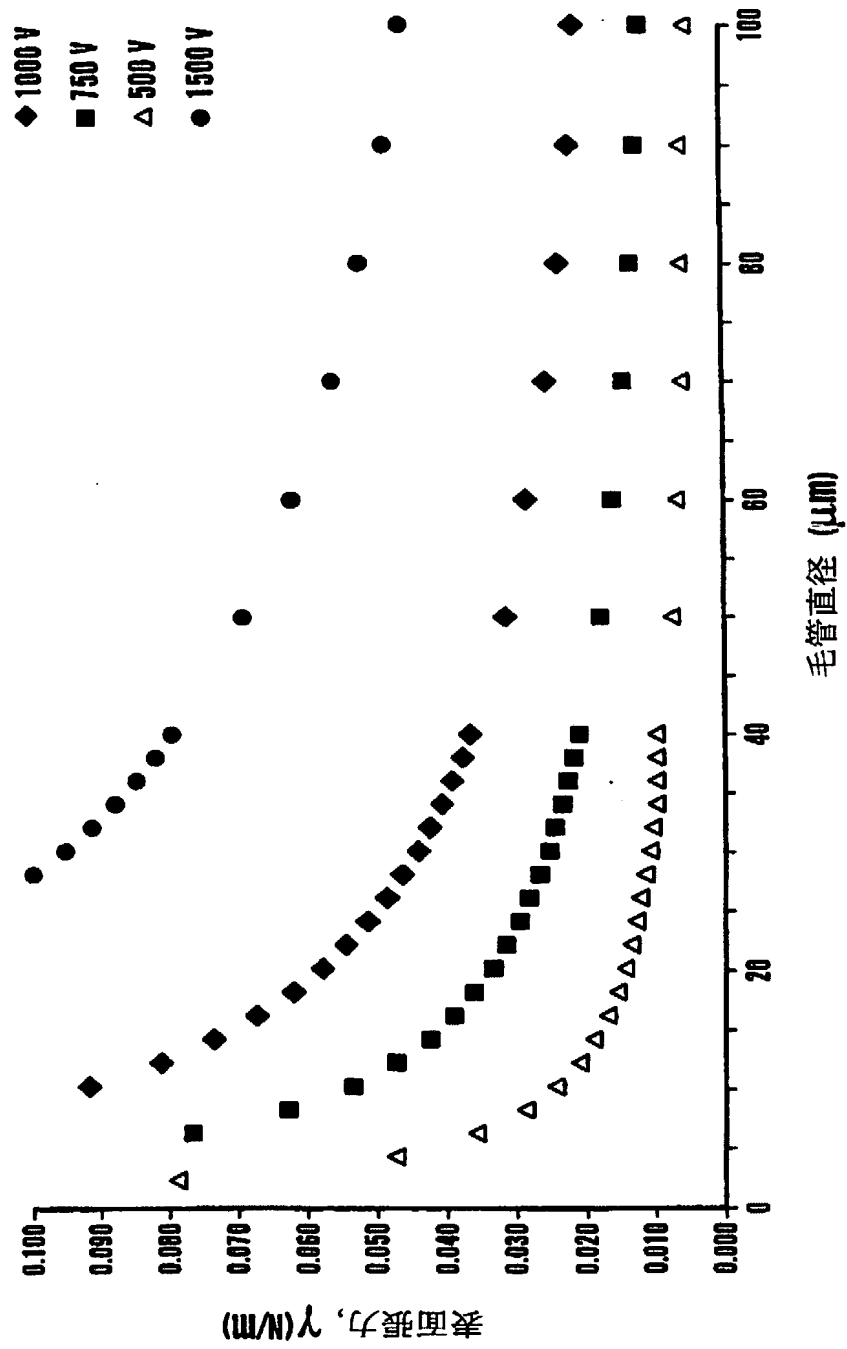
【図1A】



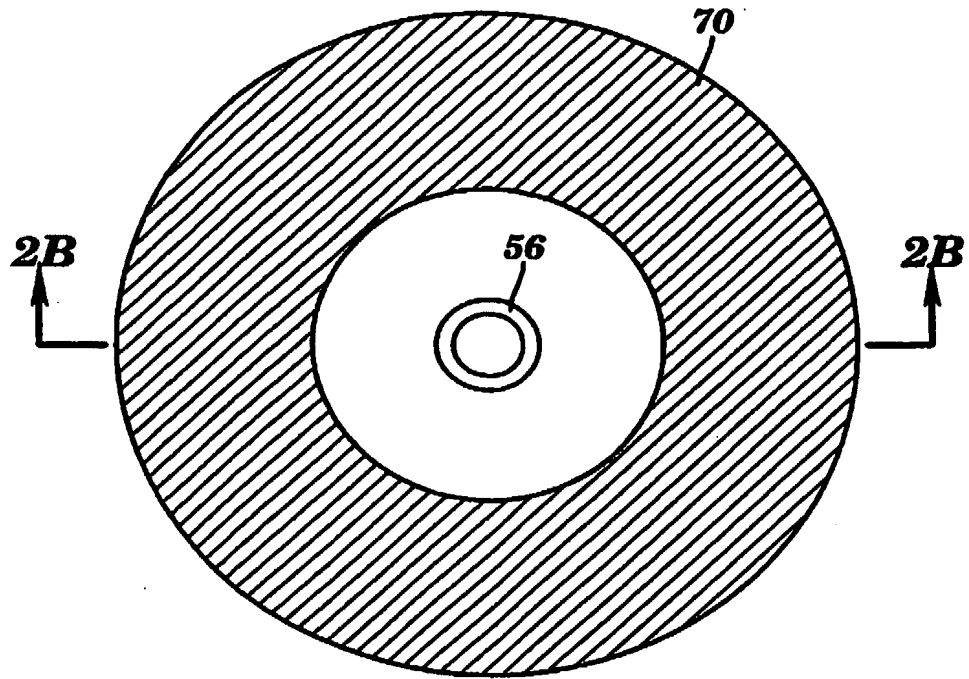
【図1B】



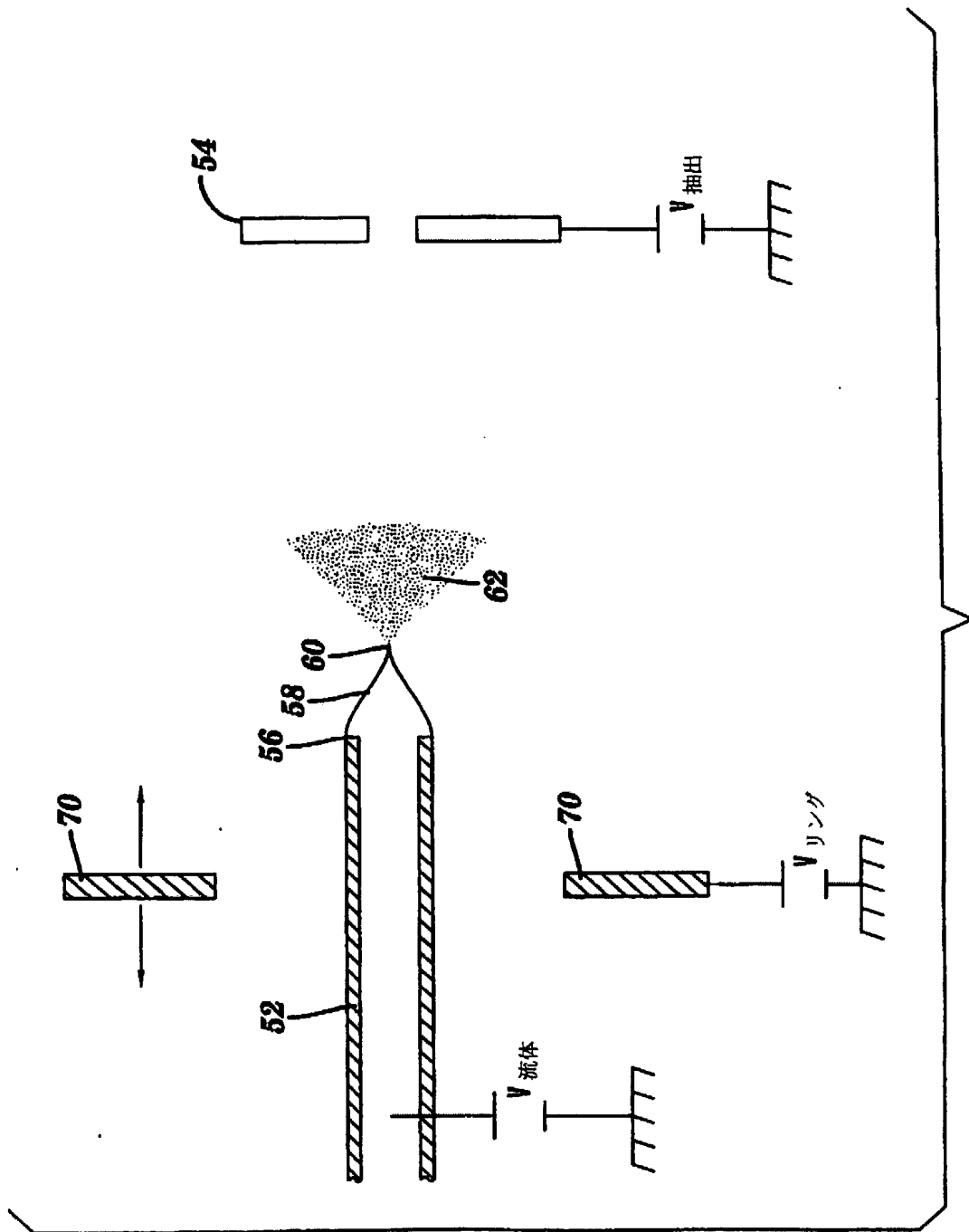
【図1C】



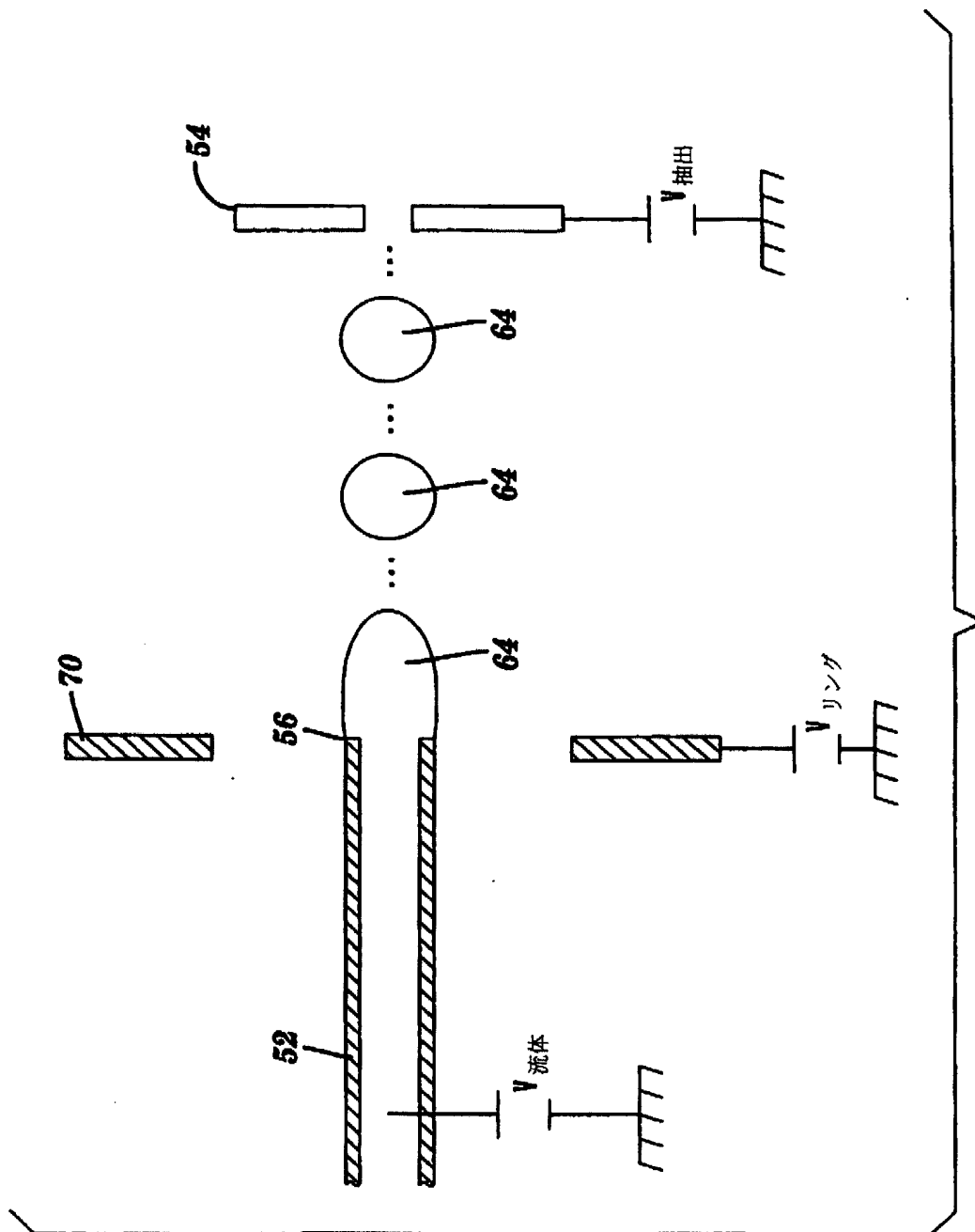
【図2A】



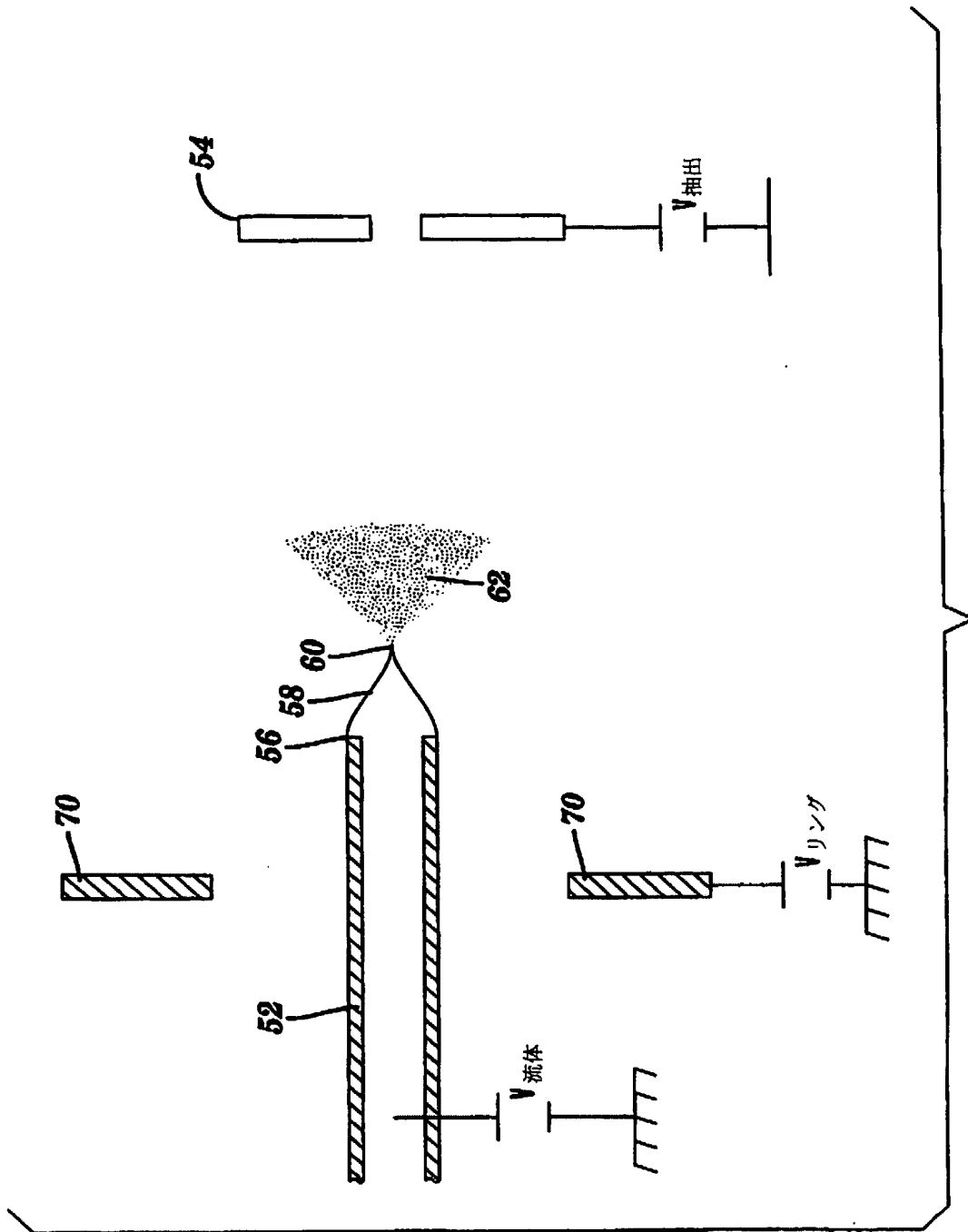
【図2B】



【図2C】

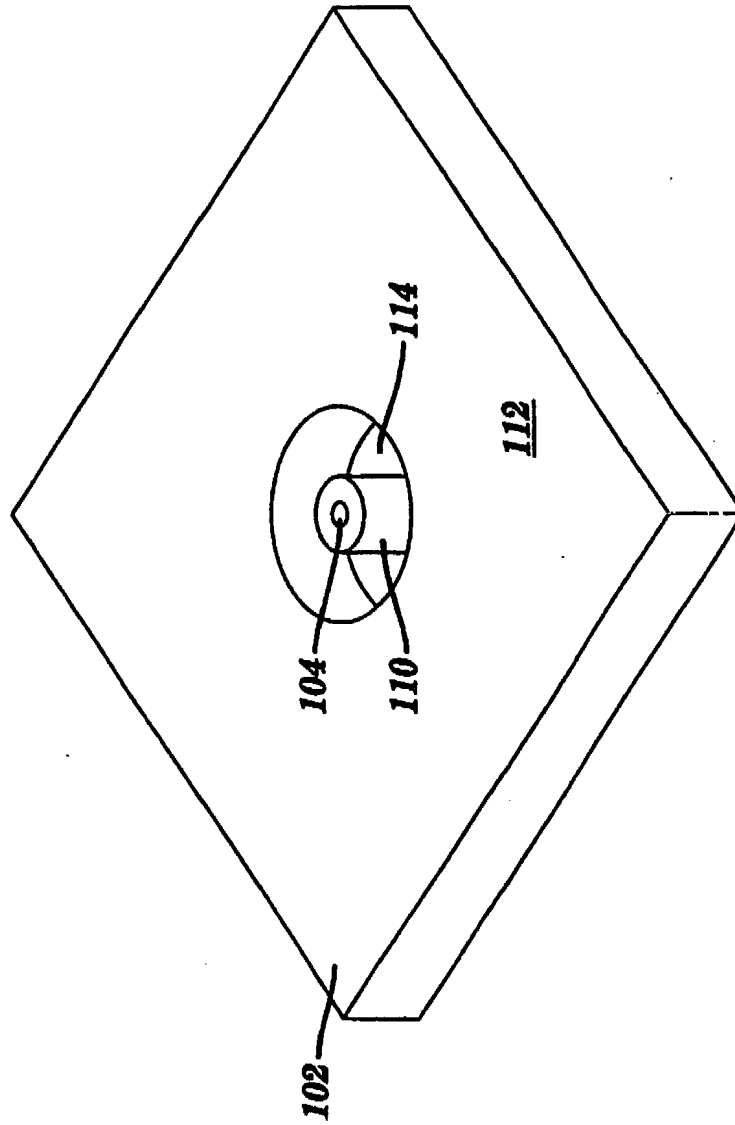


【図2D】

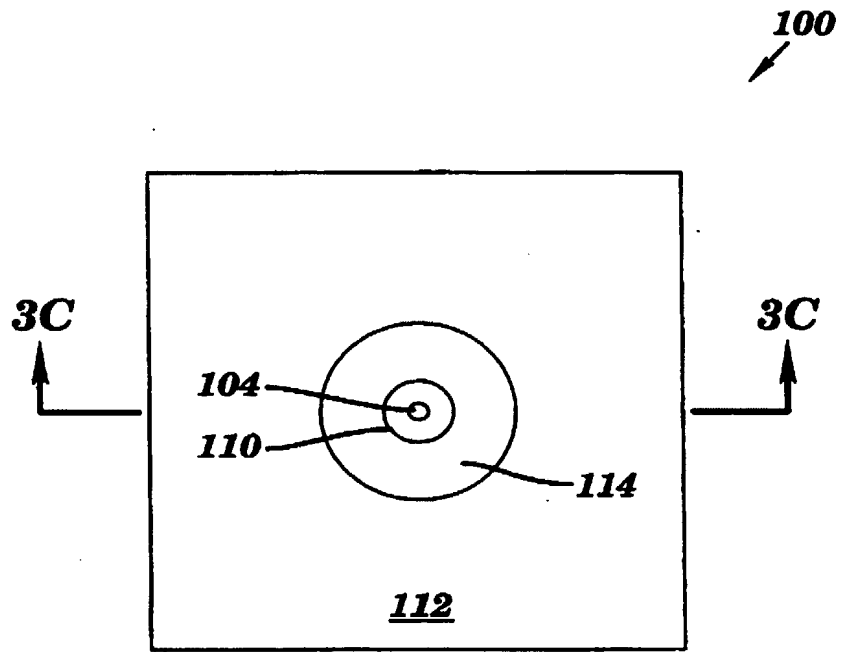


【図3A】

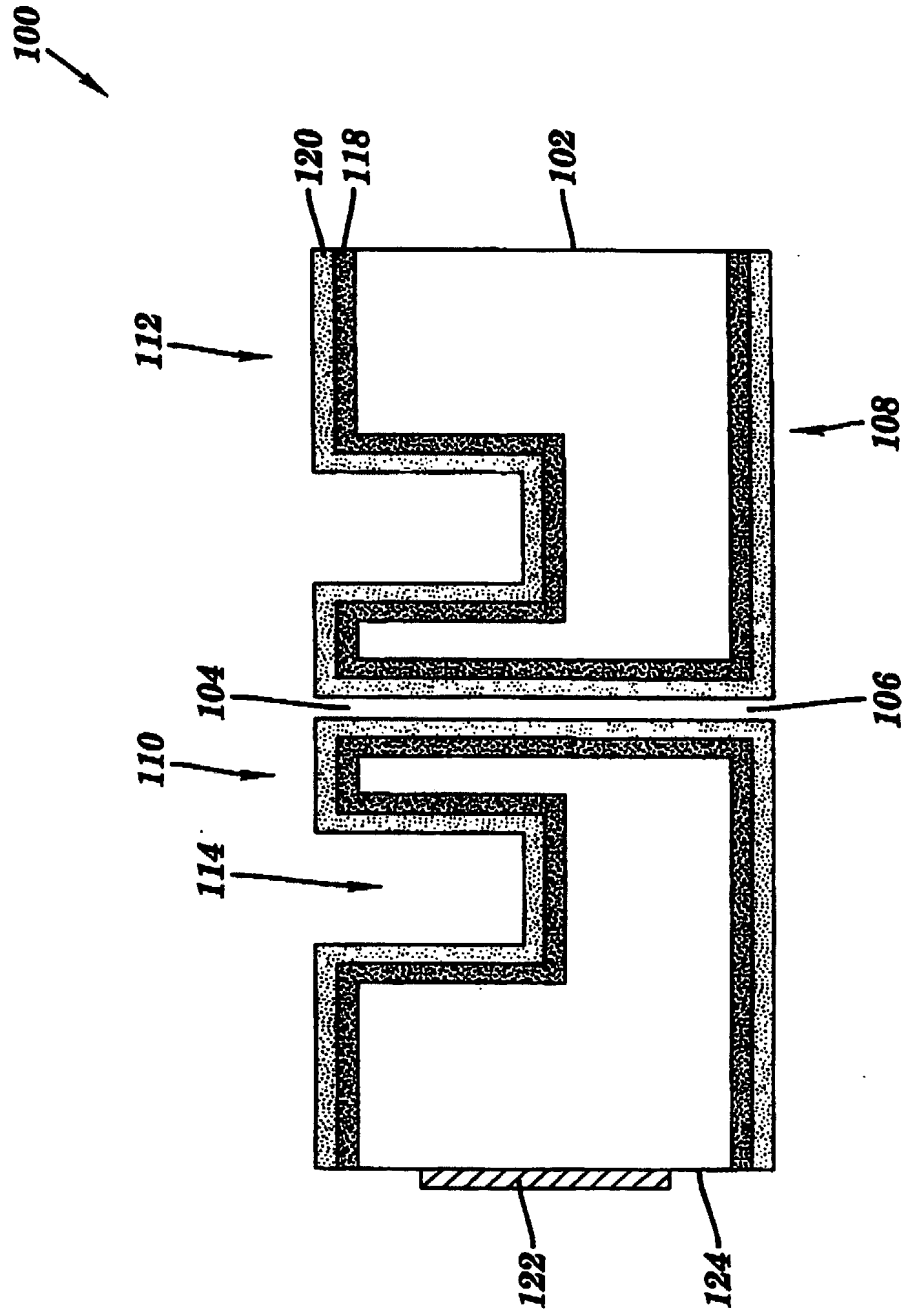
100 ↗



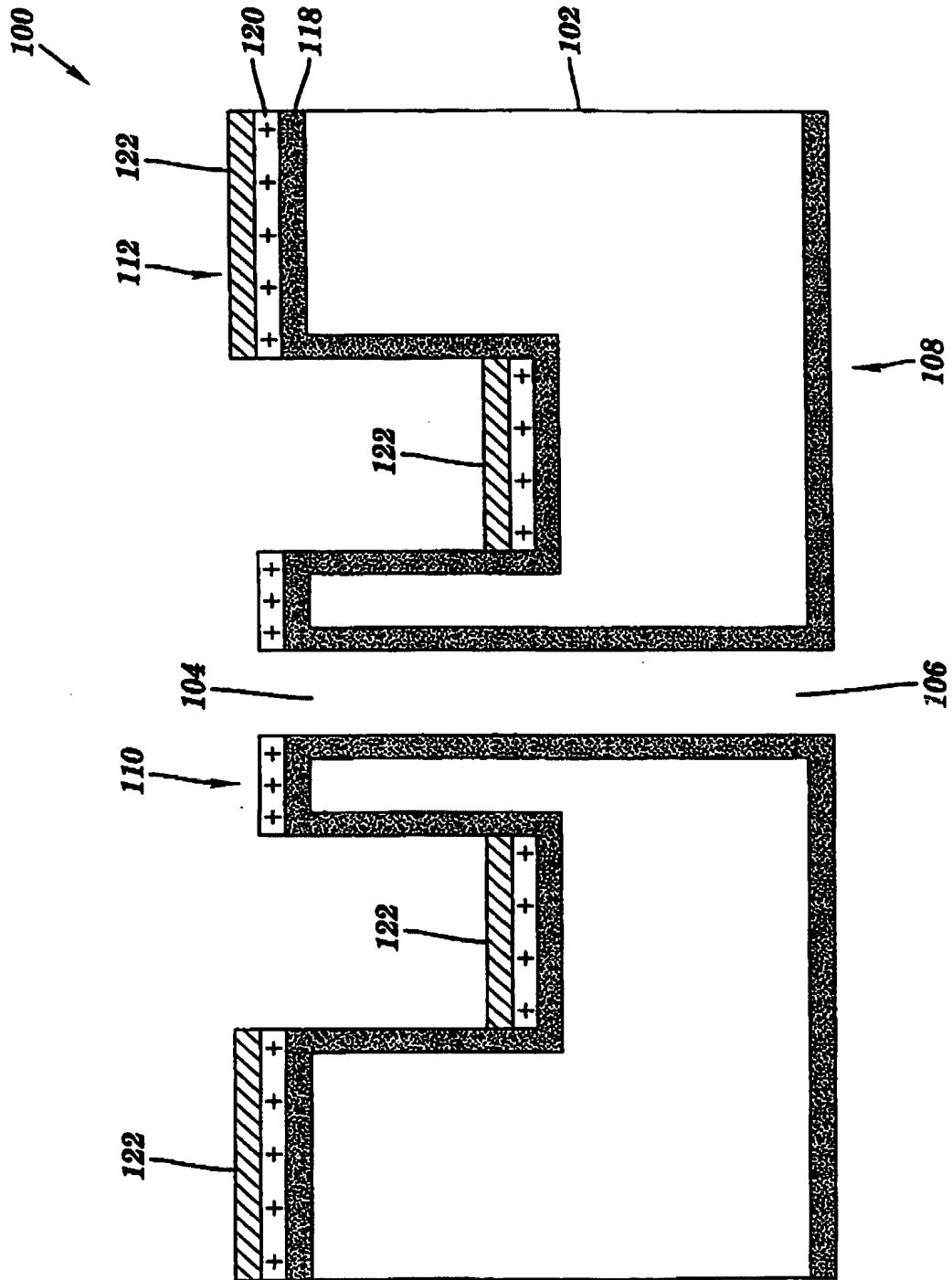
【図3B】



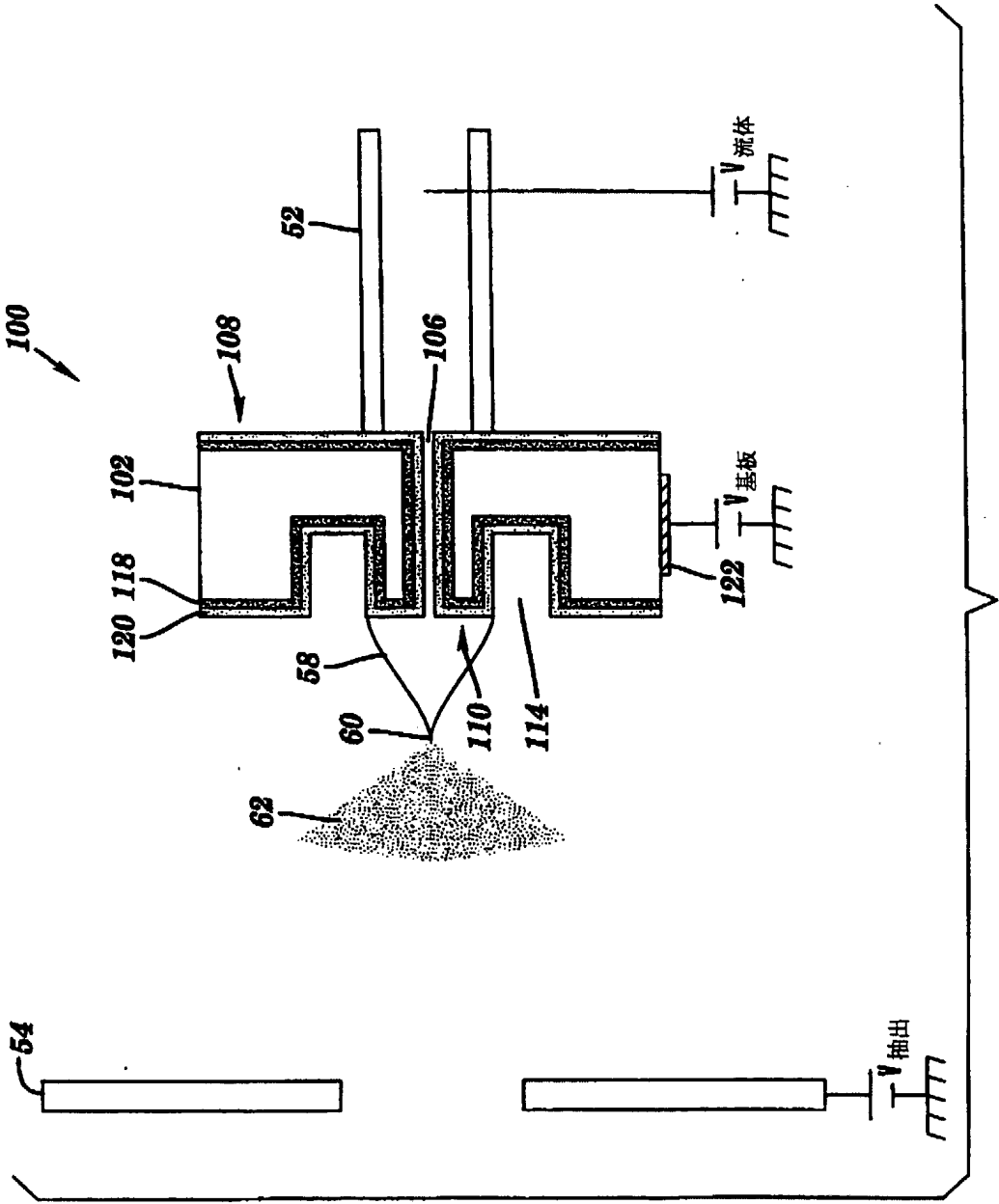
【図3C】



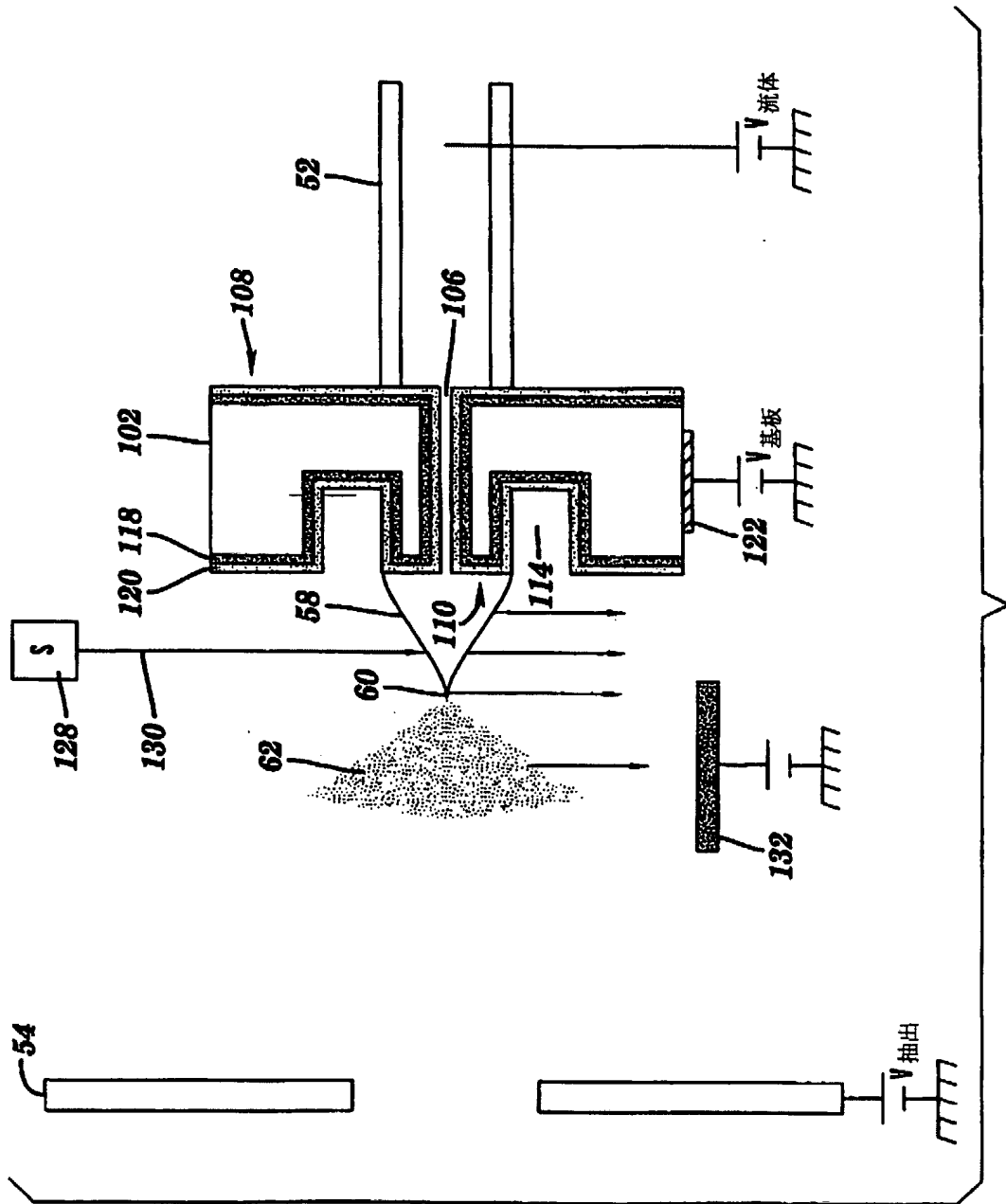
【図3D】



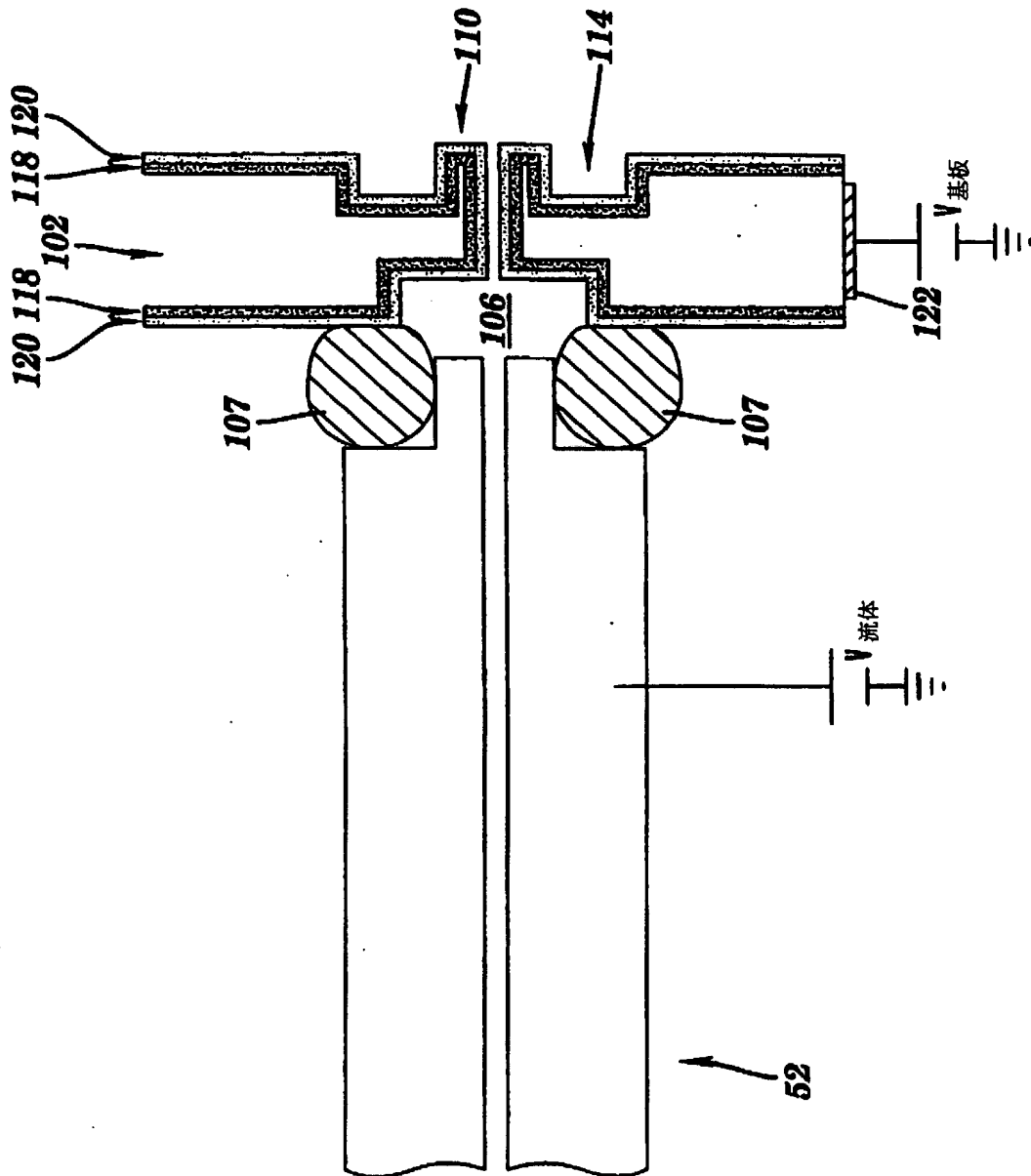
【図3E】



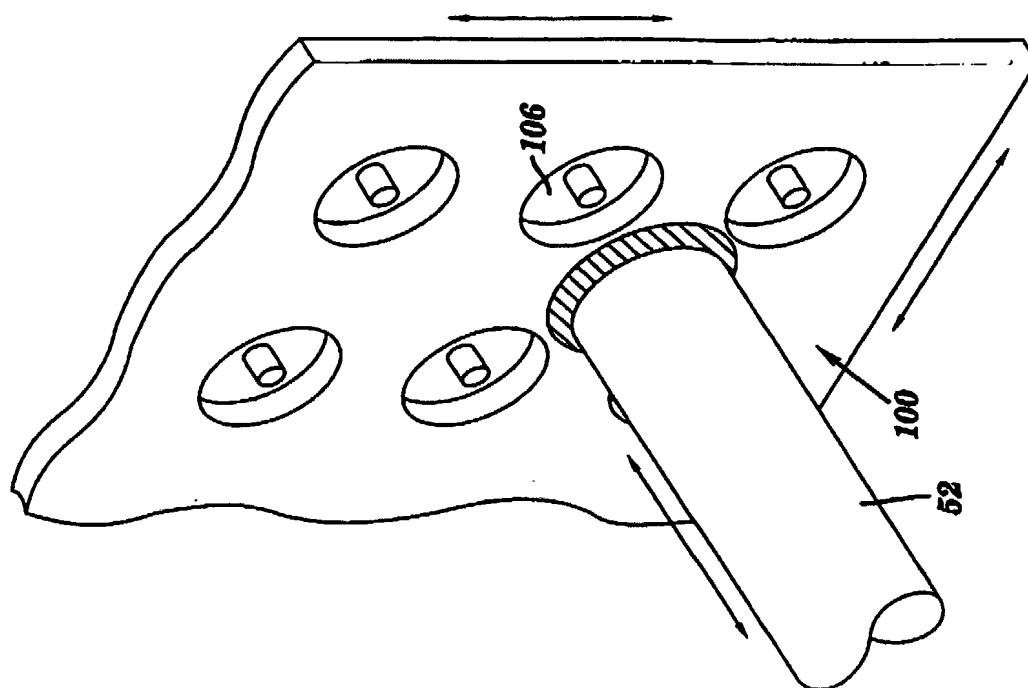
【図3G】



【図 3 H】

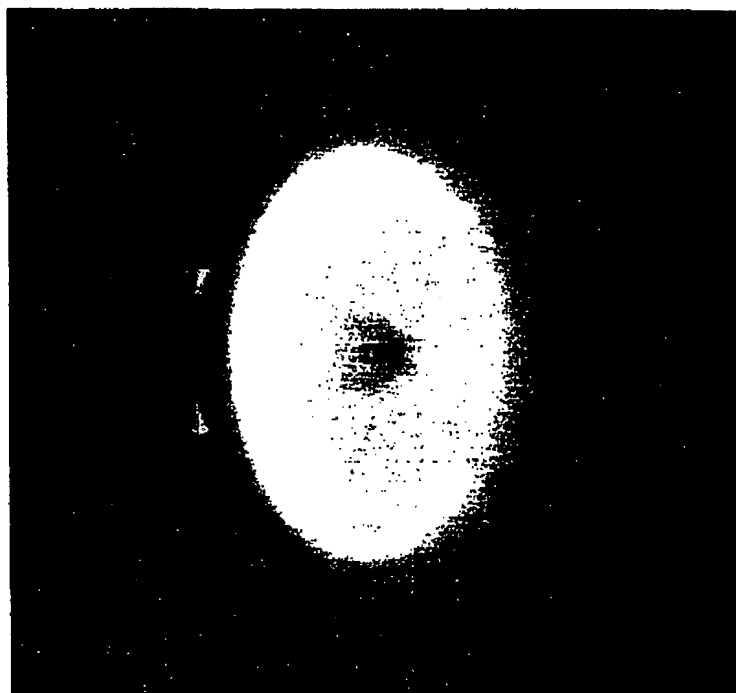


【図31】



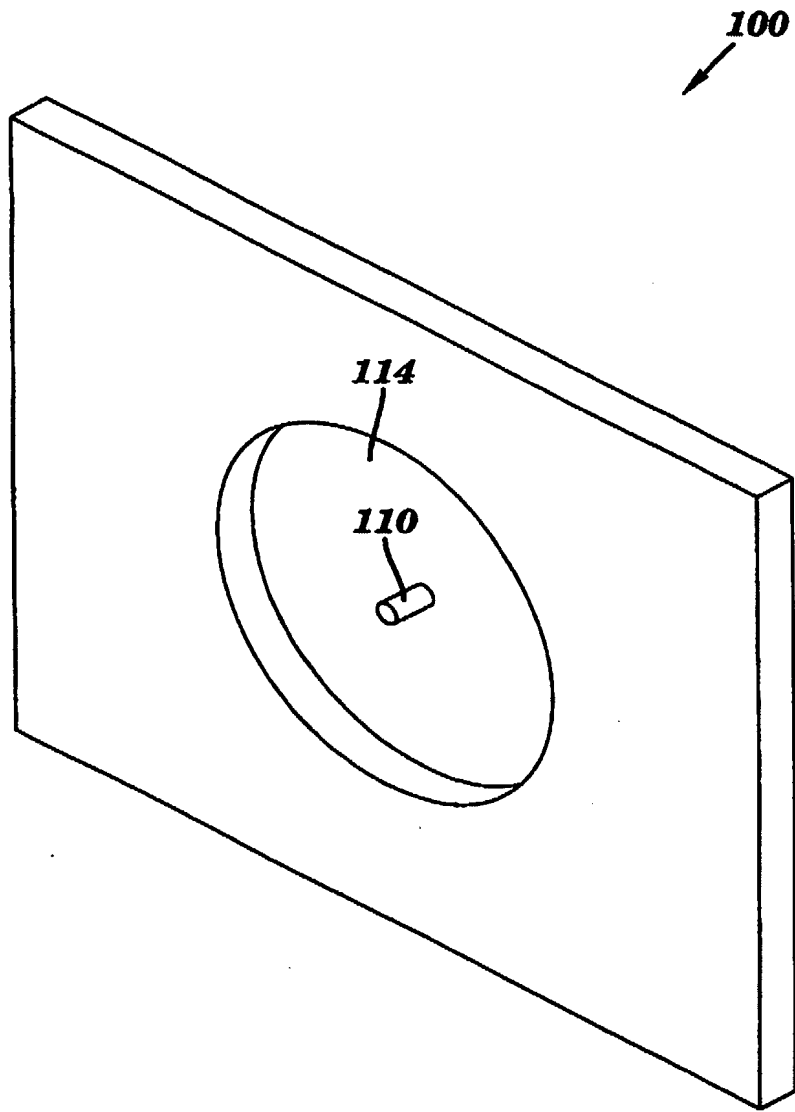
【図4A】

15 μ m I.D. x 20 μ m O.D.

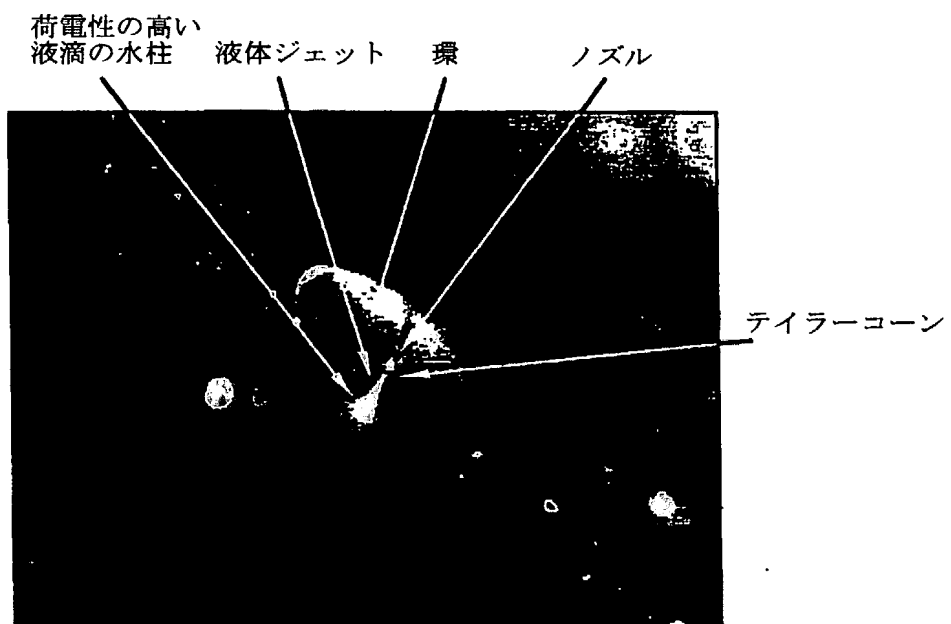


100

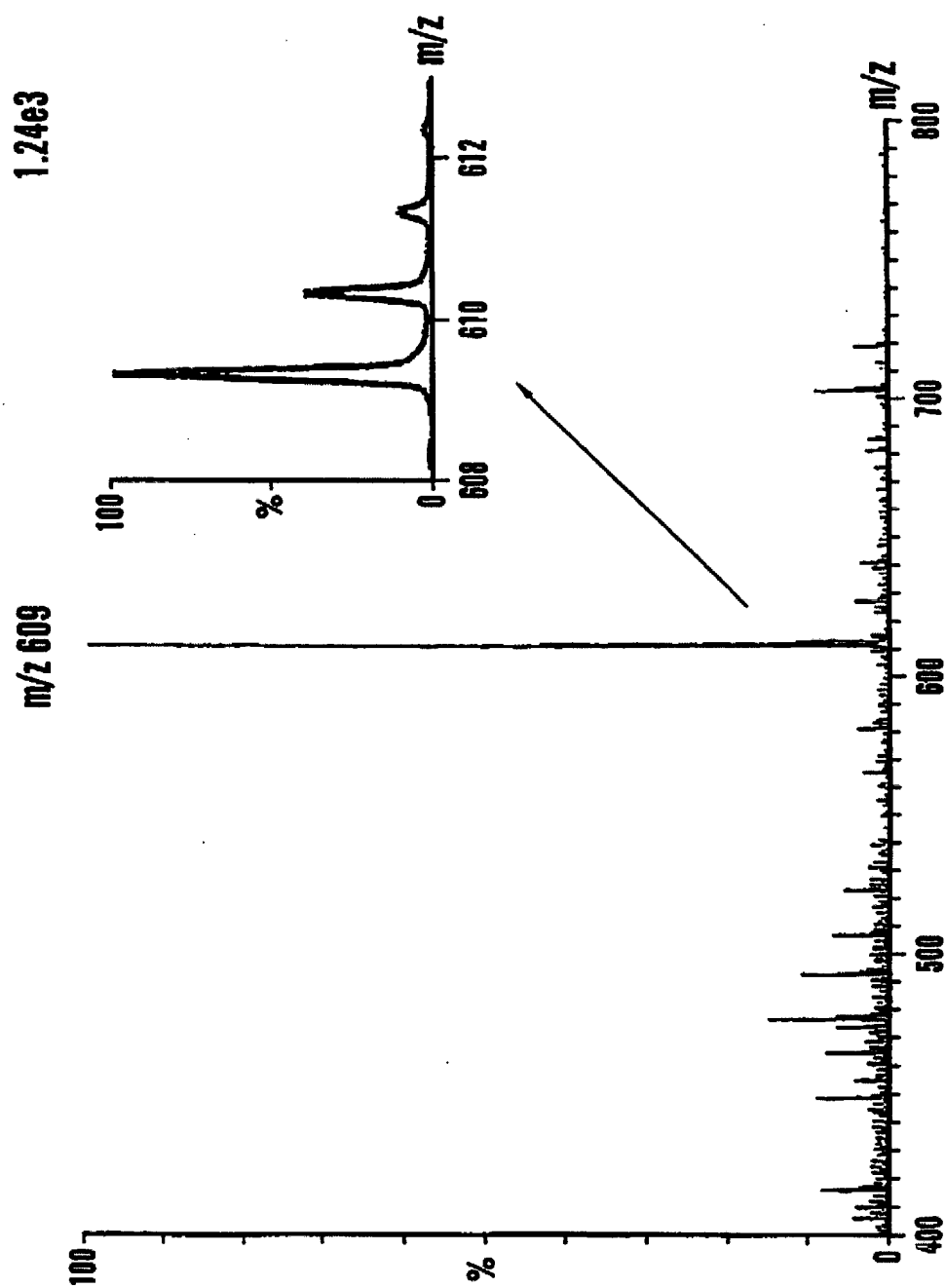
【図4B】



【図4C】

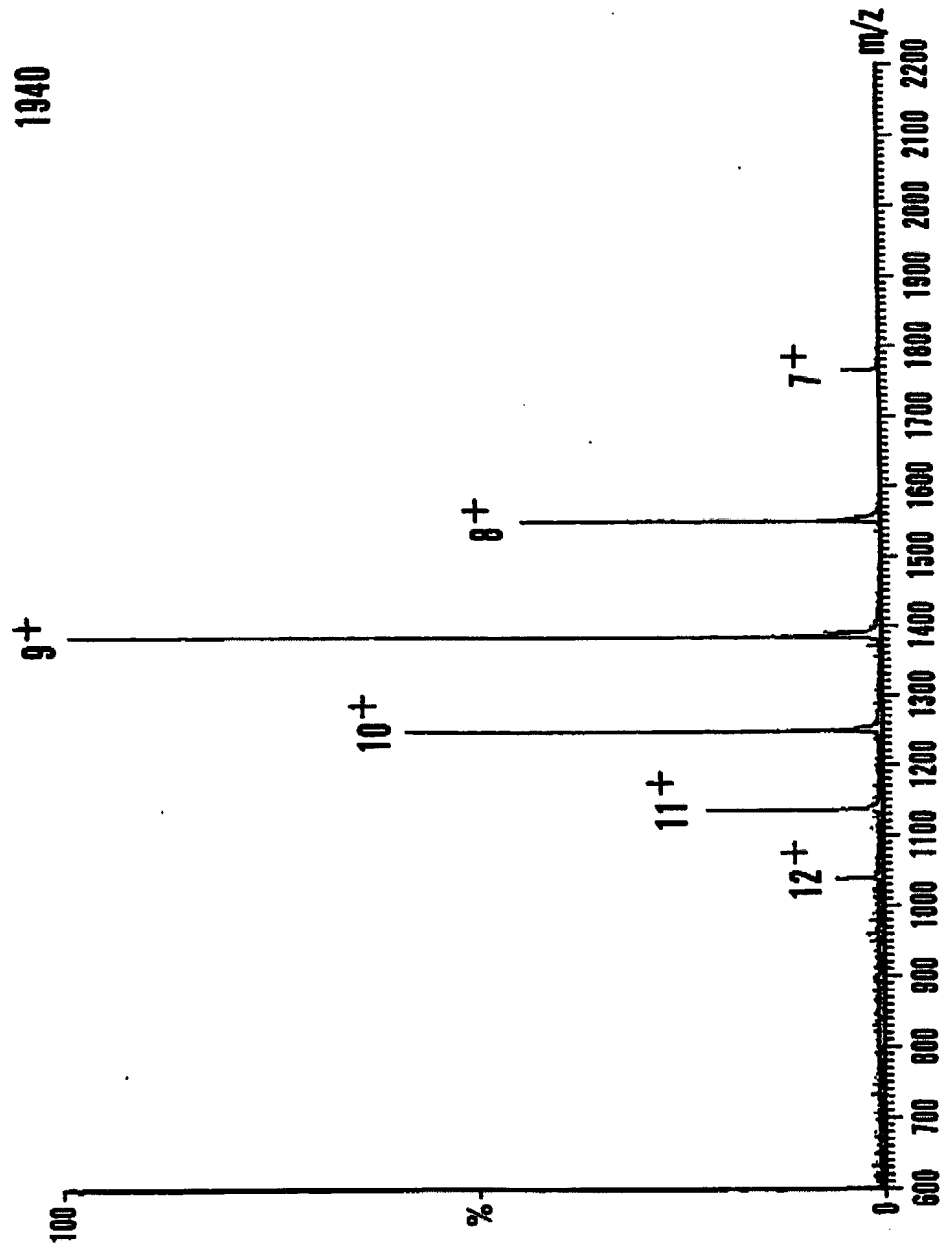


【図4D】

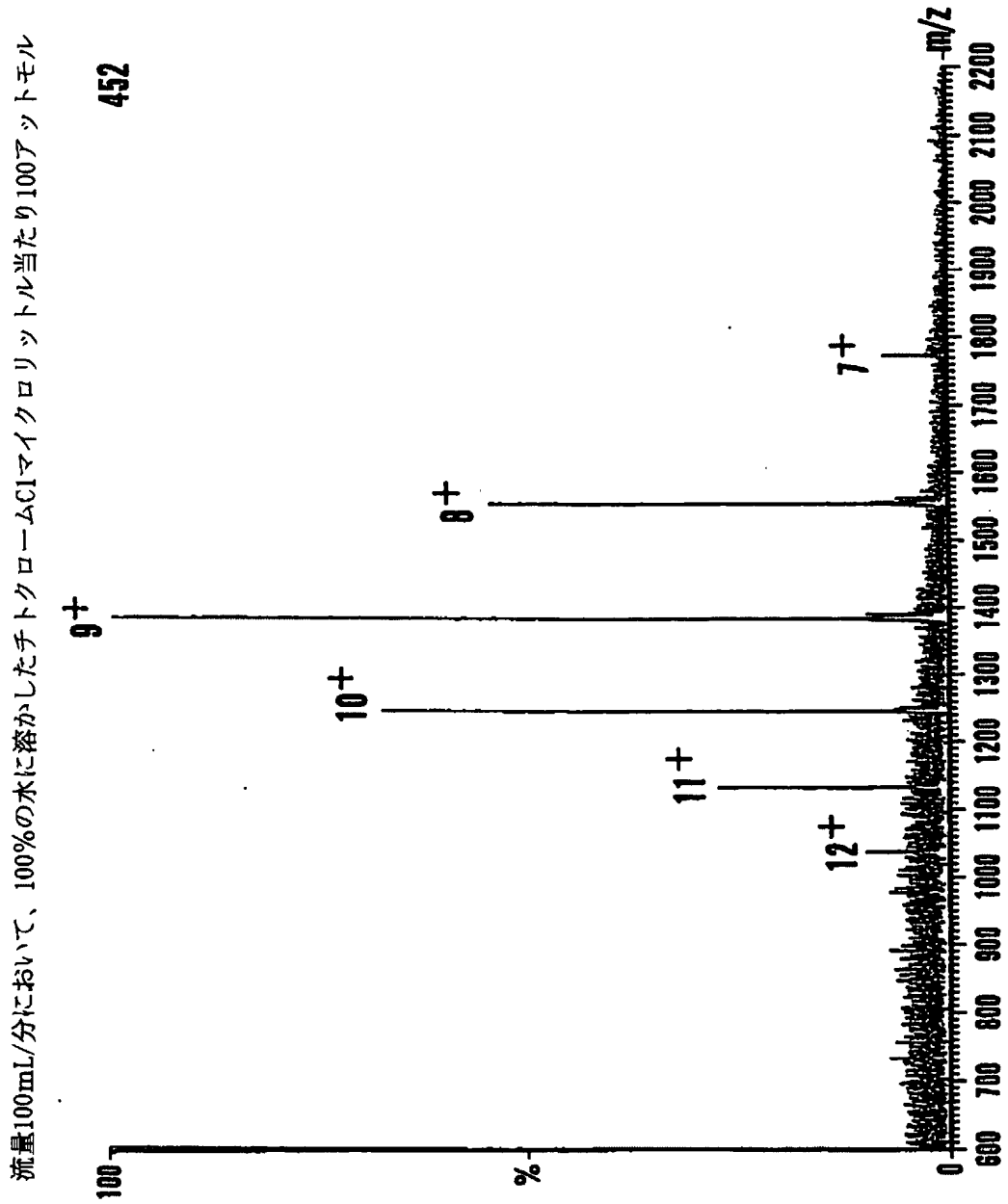


【図4E】

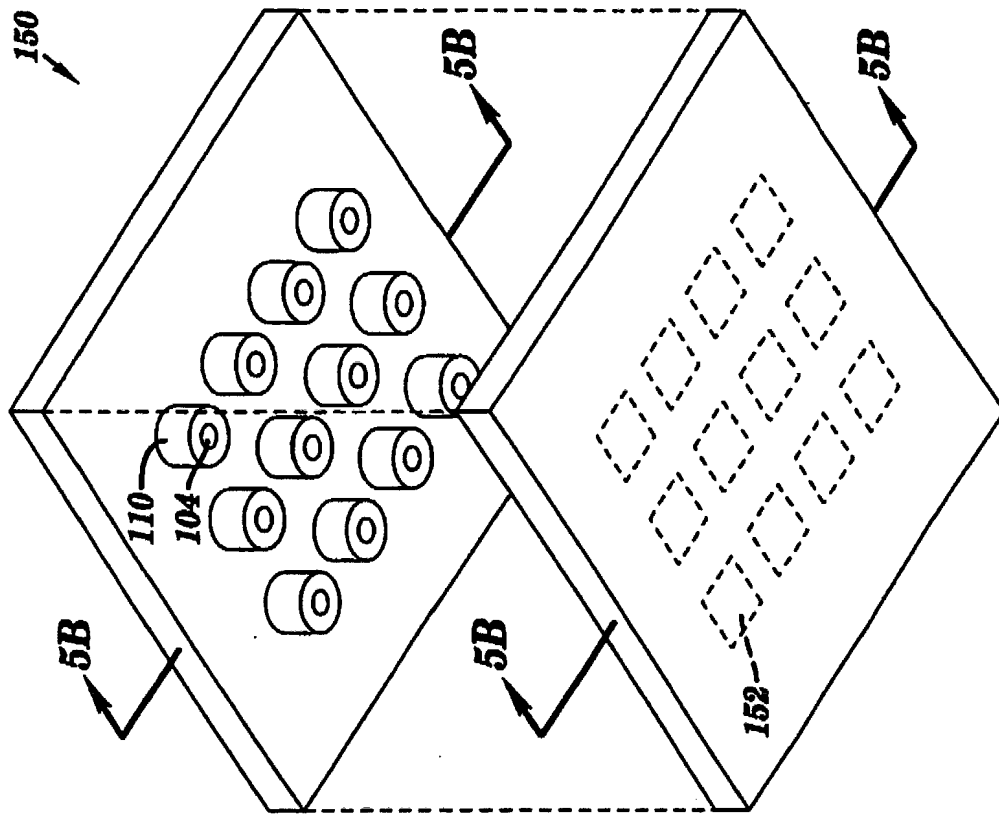
流量100mL/分において、100%の水に溶かしたチトクロームClマイクロリットル当たり1フェムトモル



【図4F】

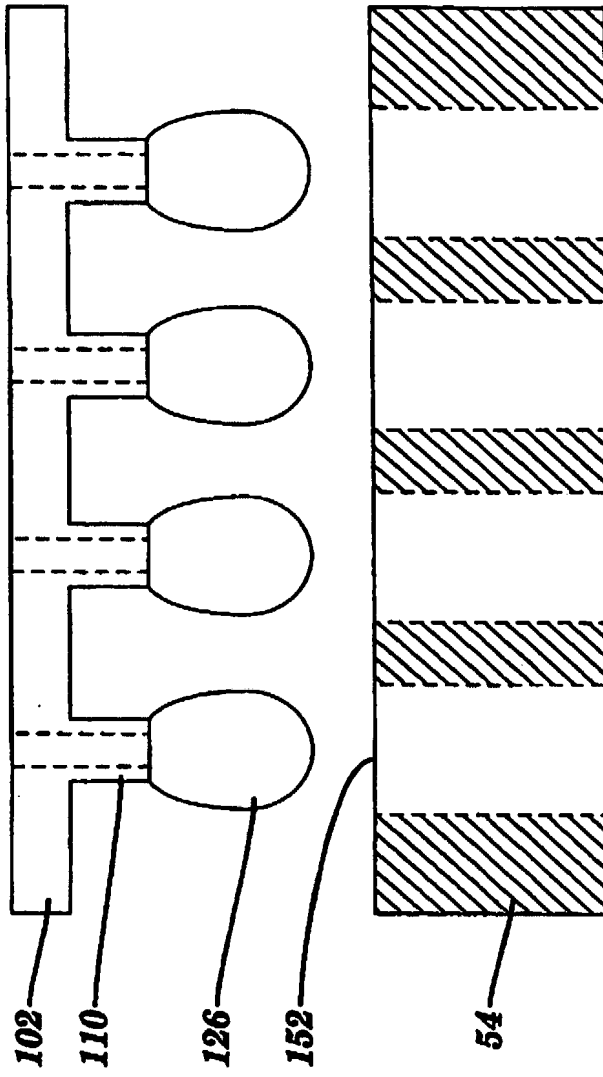


【図5A】

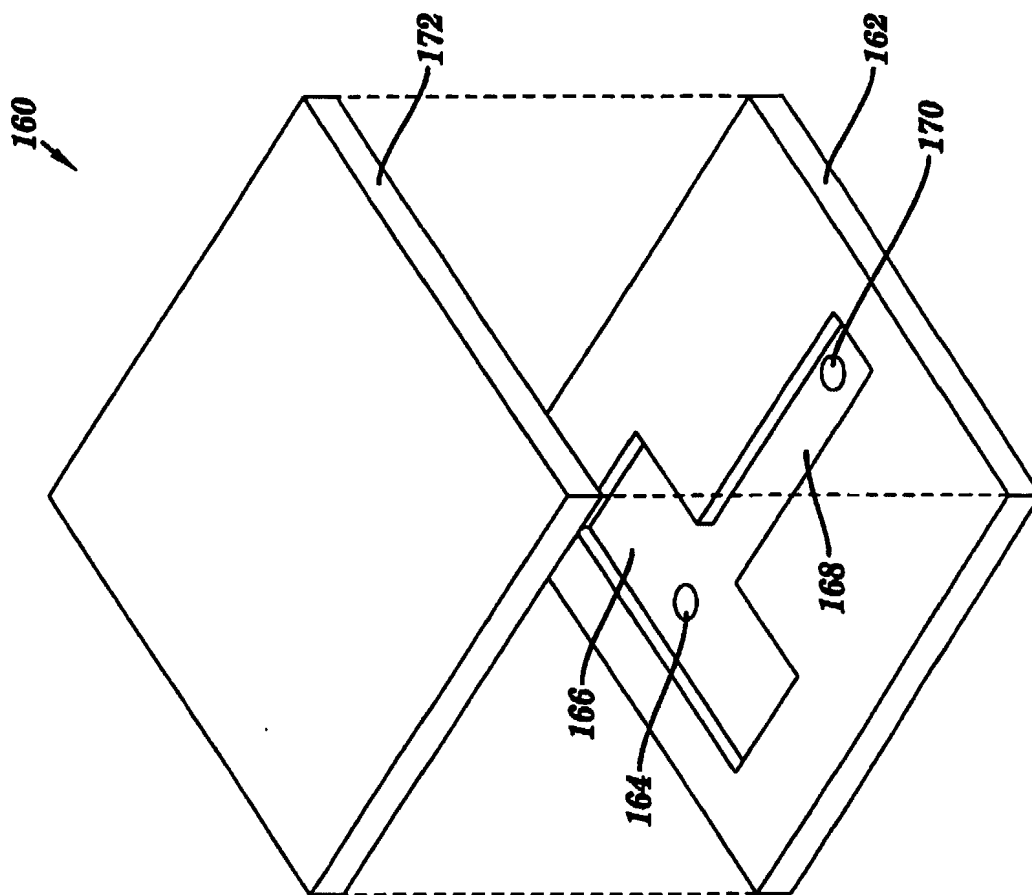


【図5B】

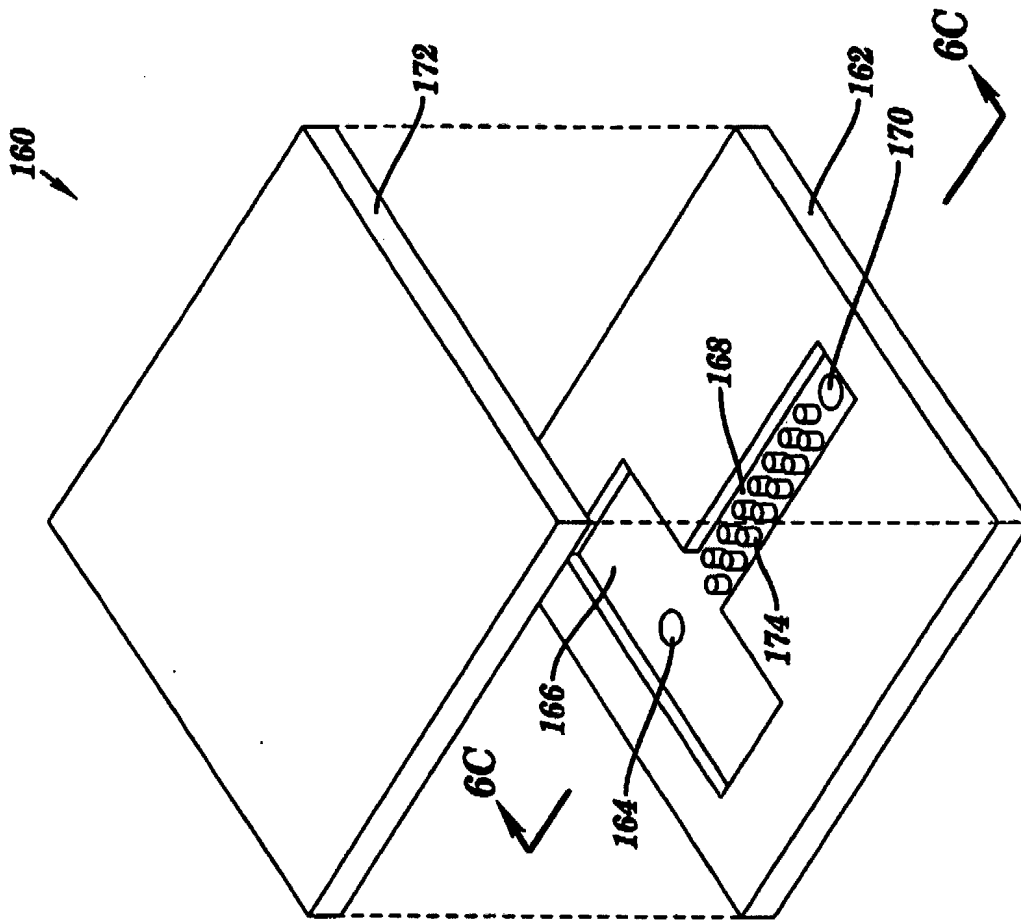
150 ↗



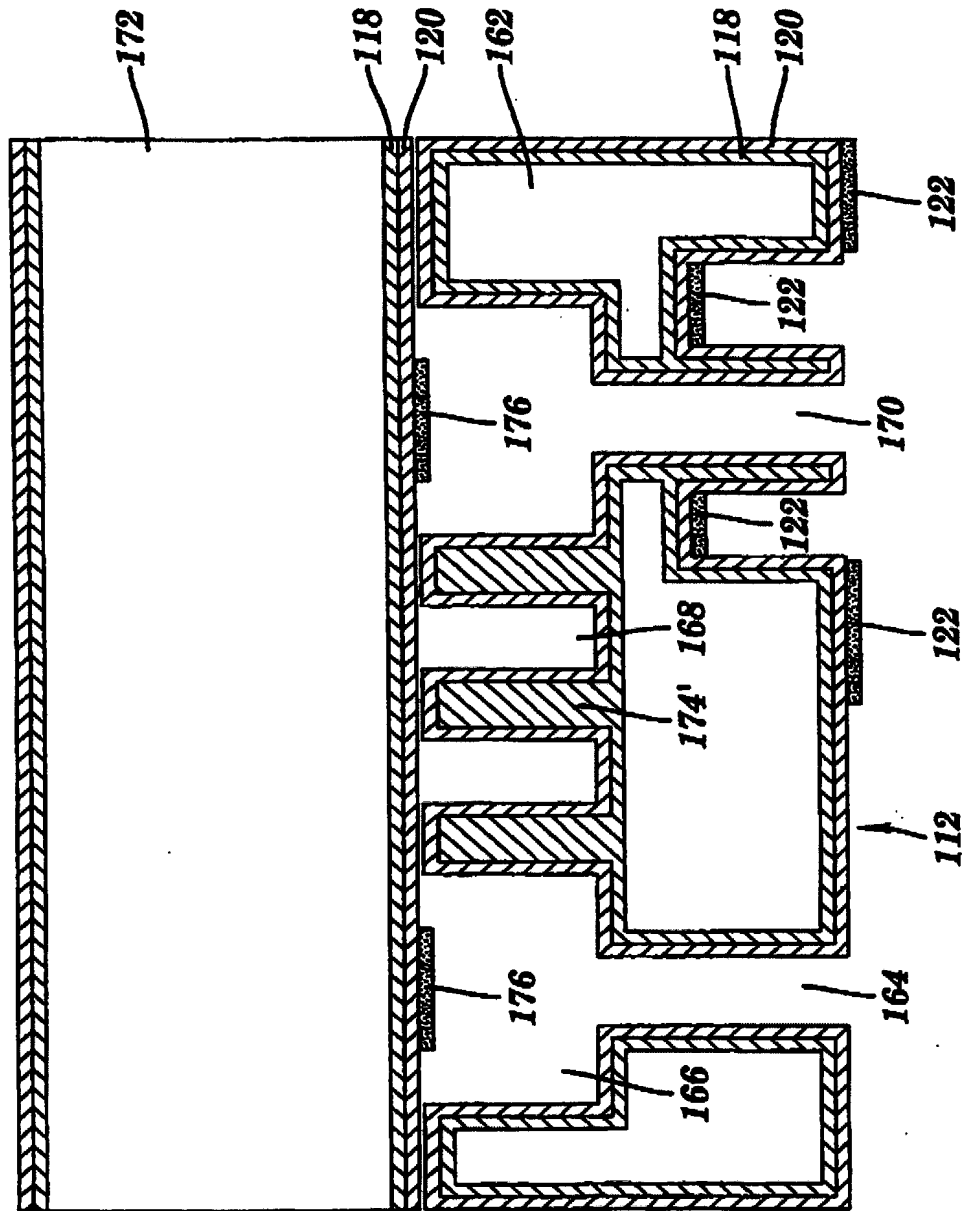
【図 6 A】



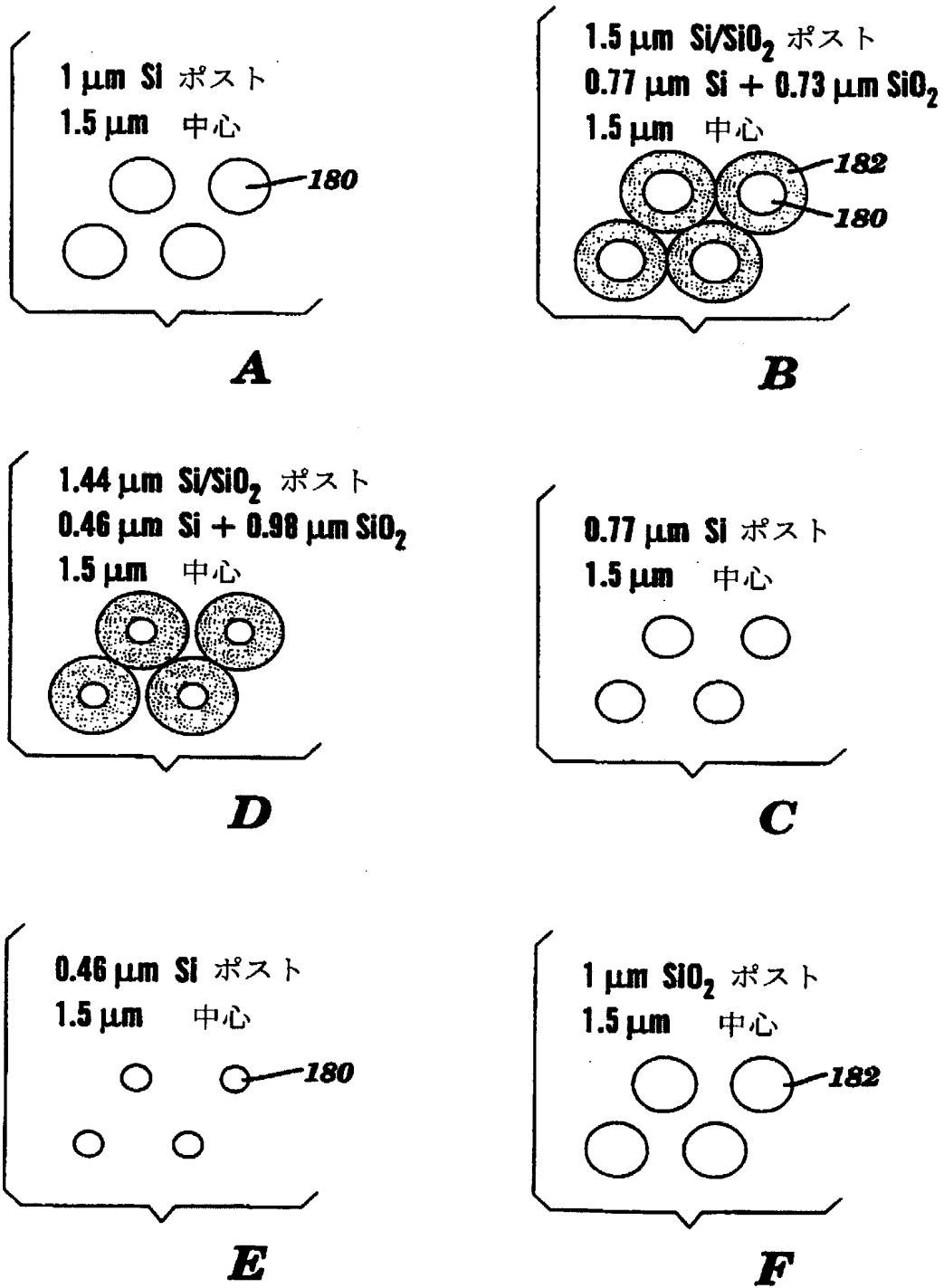
【図6B】



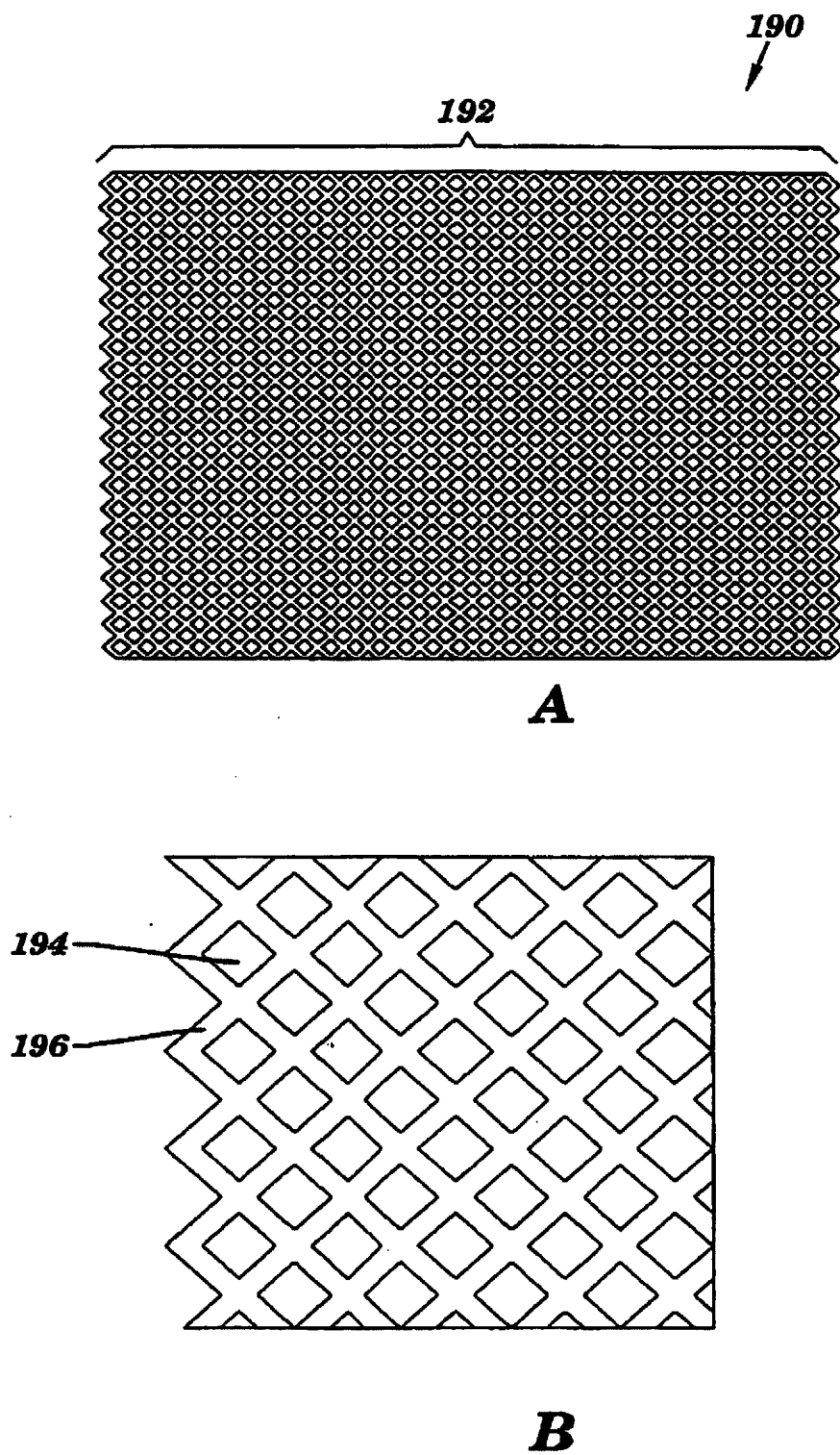
【図6C】



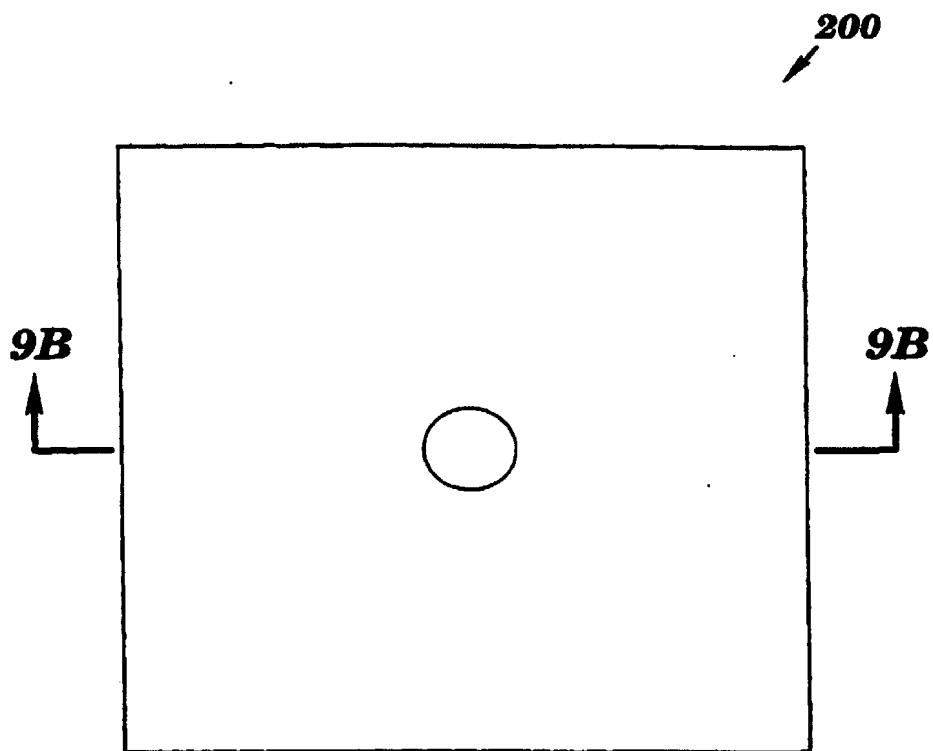
【図7】



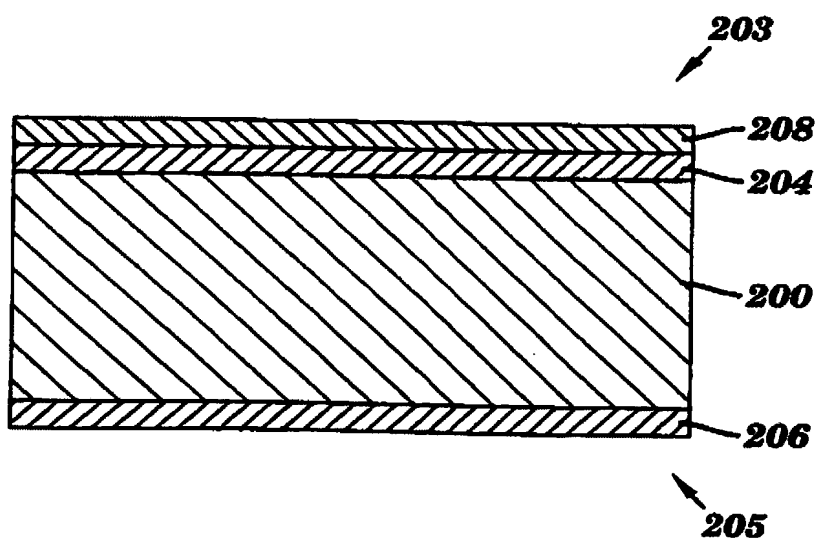
【図8】



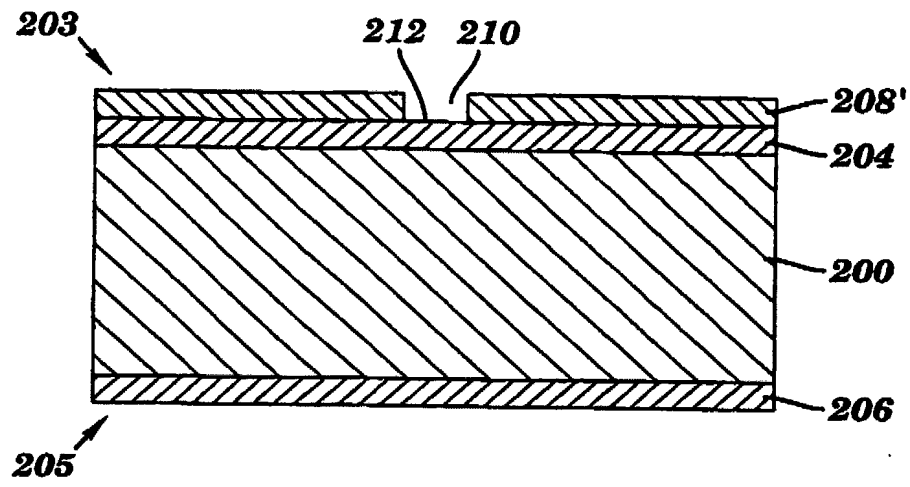
【図9A】



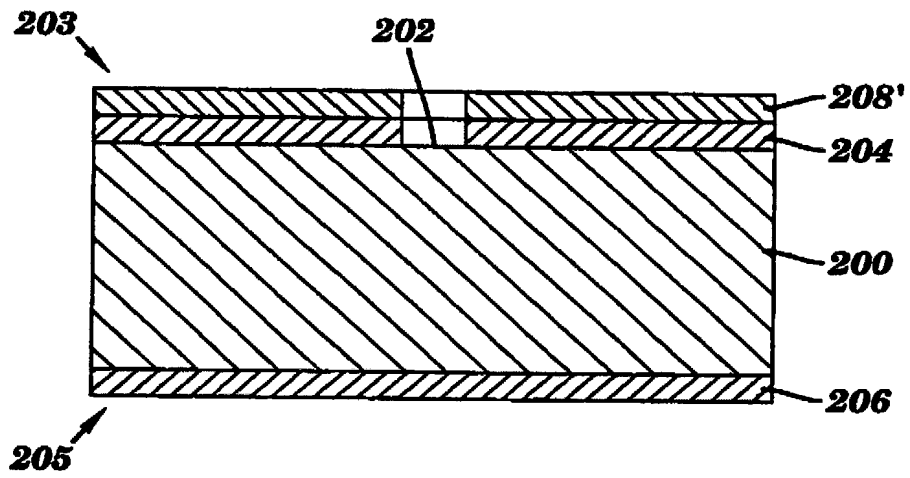
【図9B】



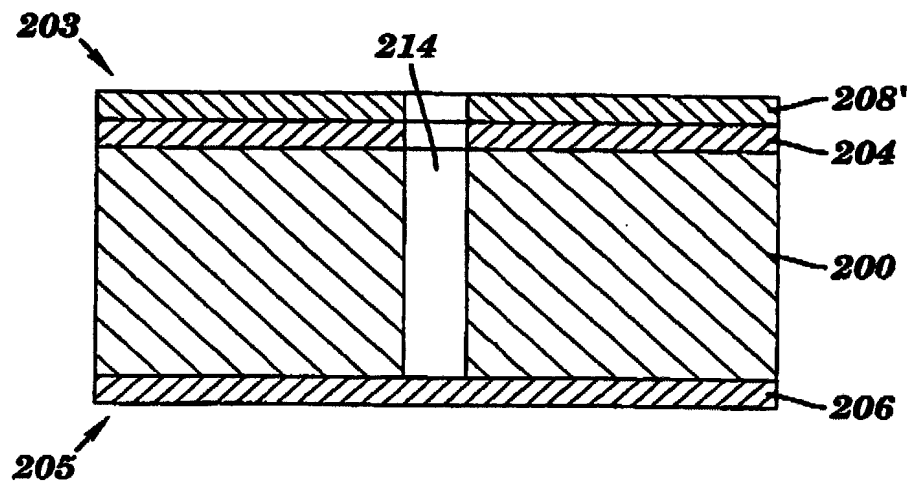
【図9C】



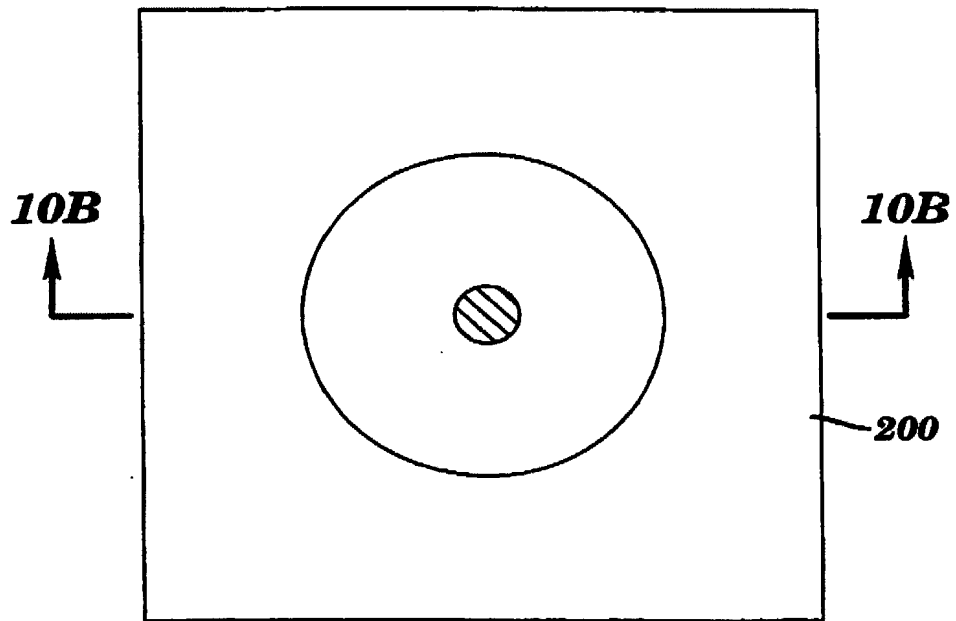
【図9D】



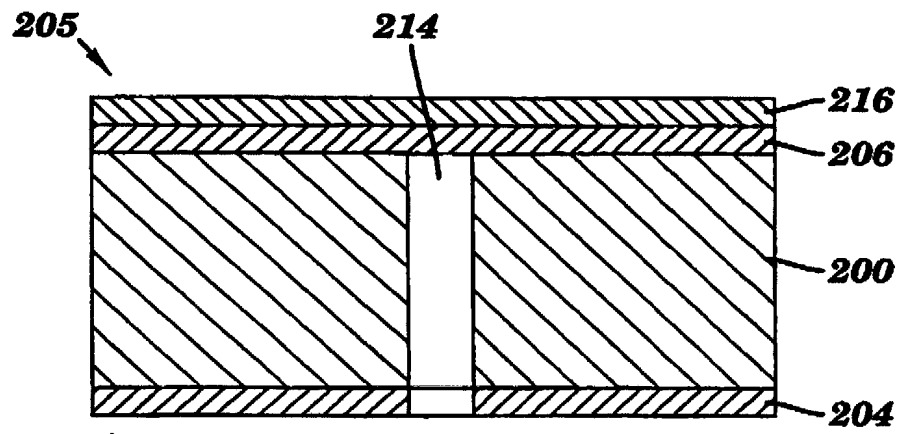
【図9E】



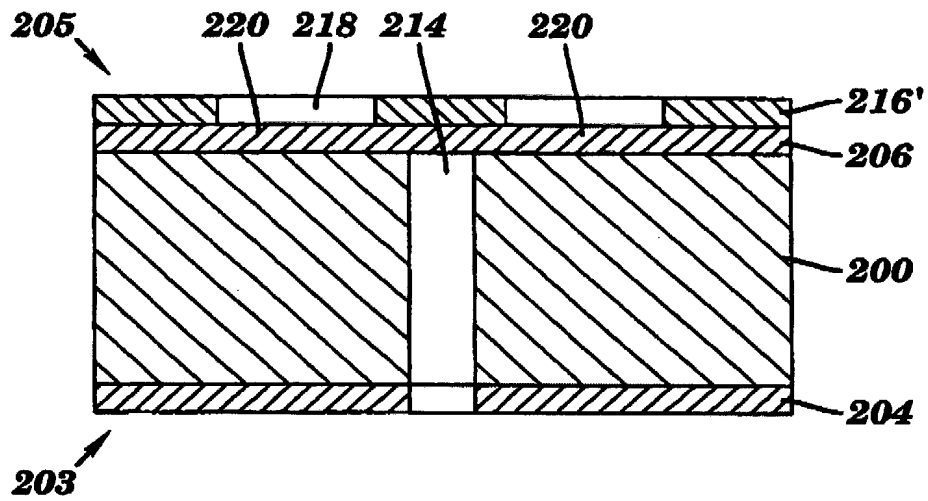
【図10A】



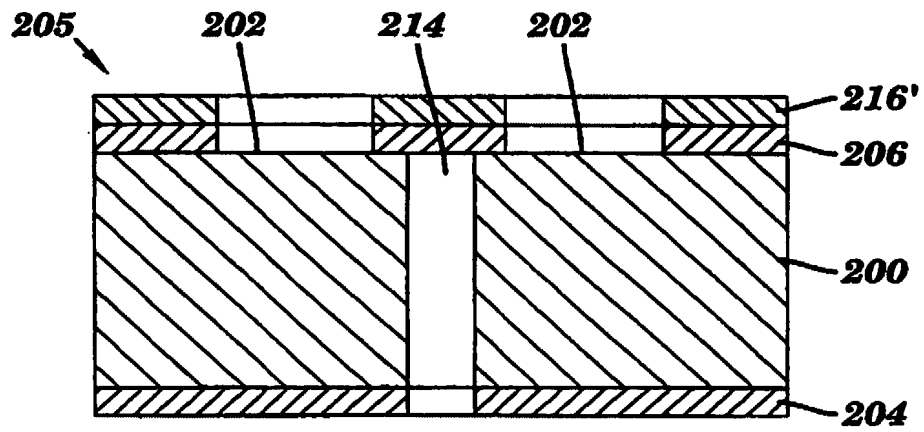
【図10B】



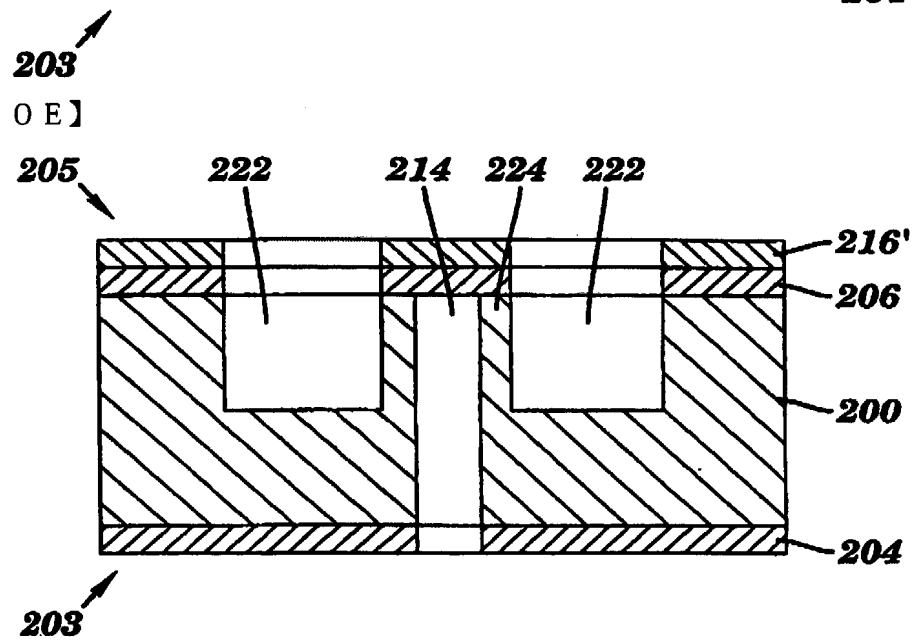
【図10C】



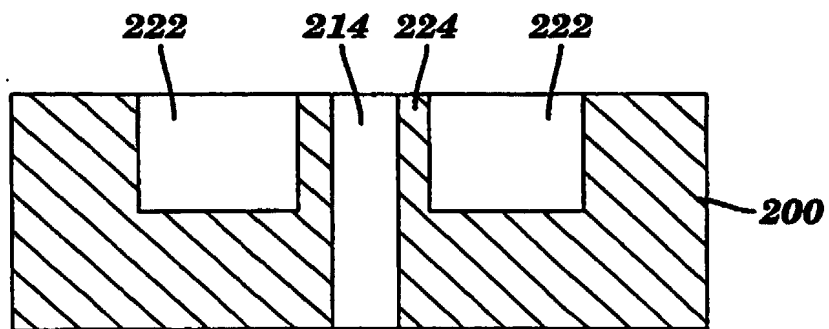
【図10D】



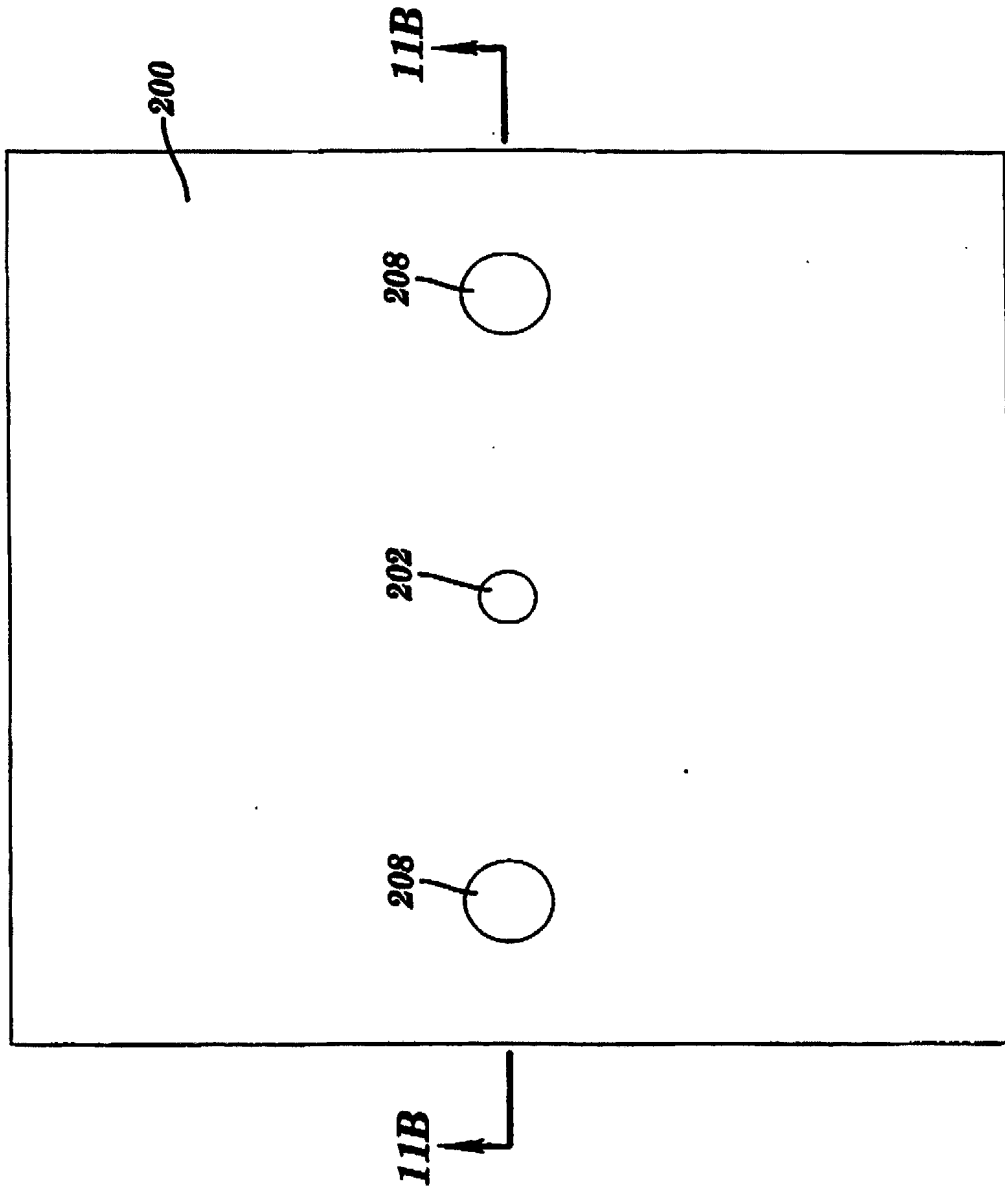
【図10E】



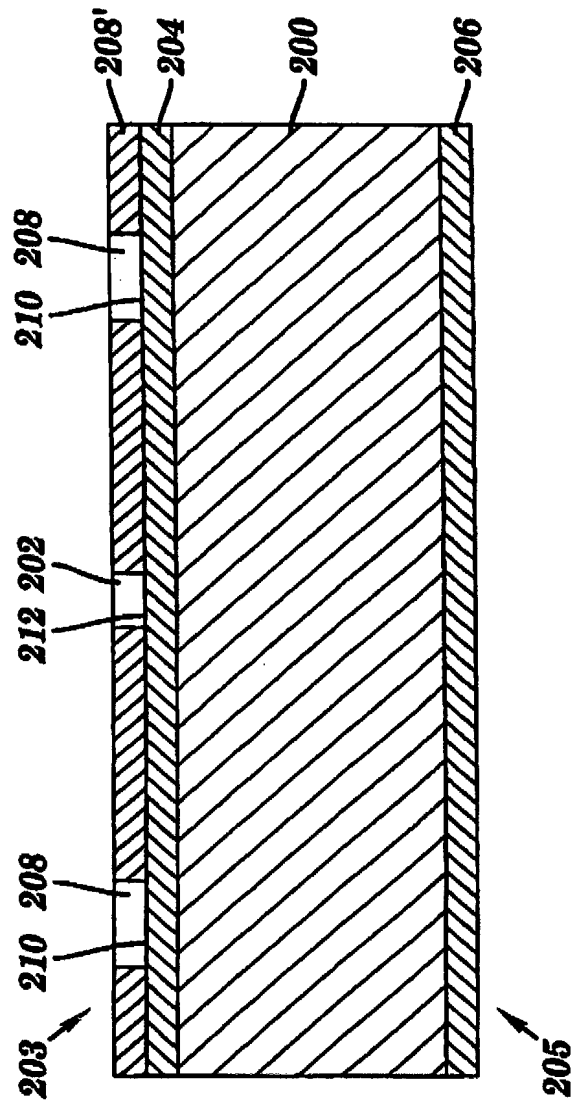
【図10F】



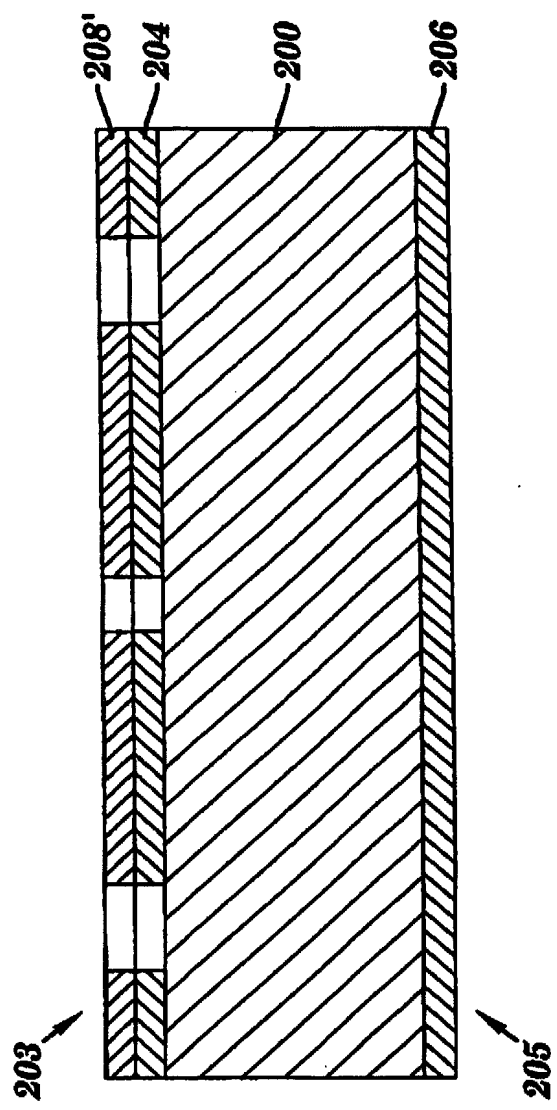
【図11A】



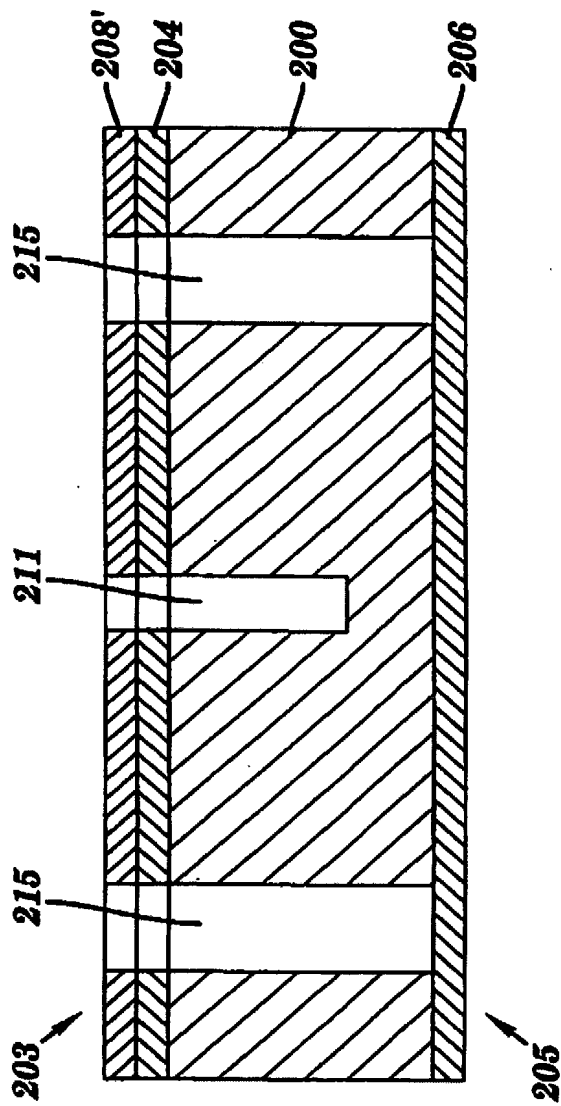
【図11B】



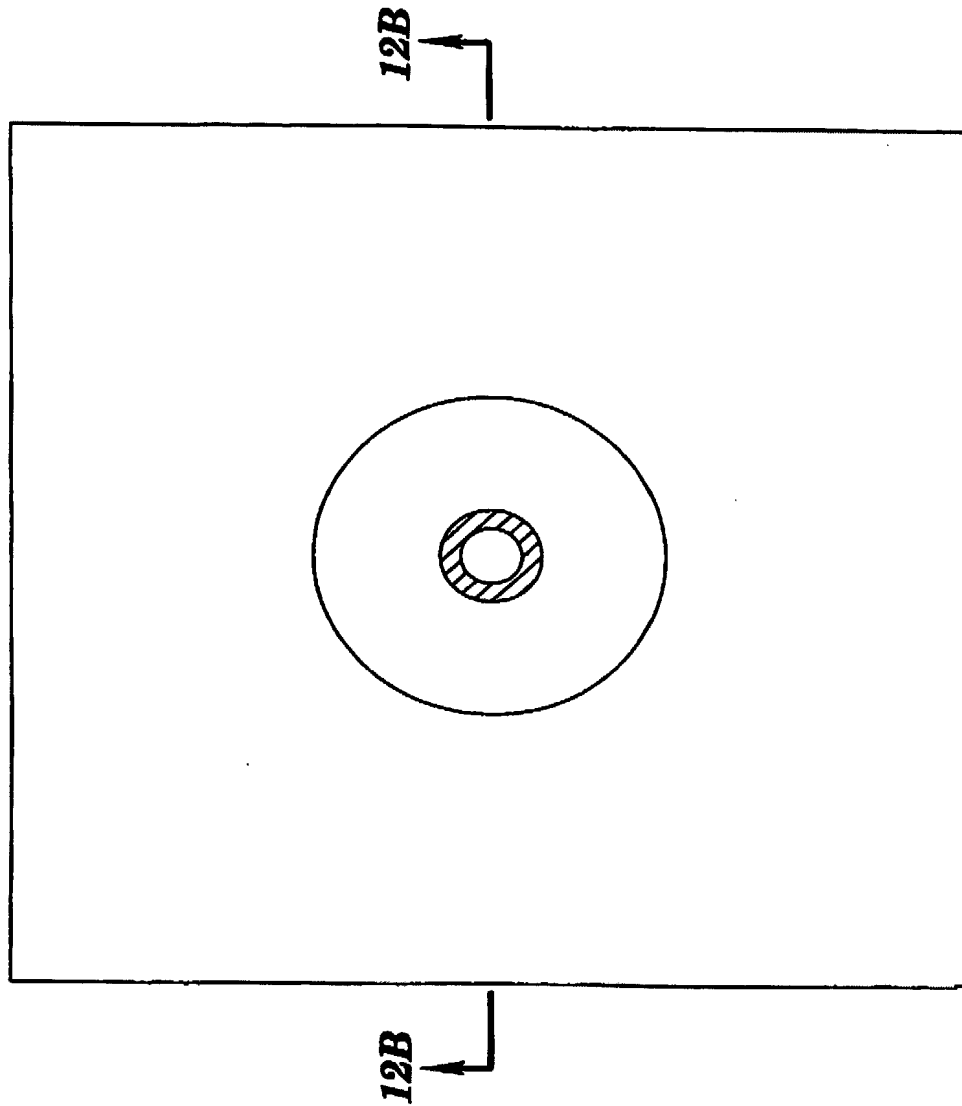
【図11C】



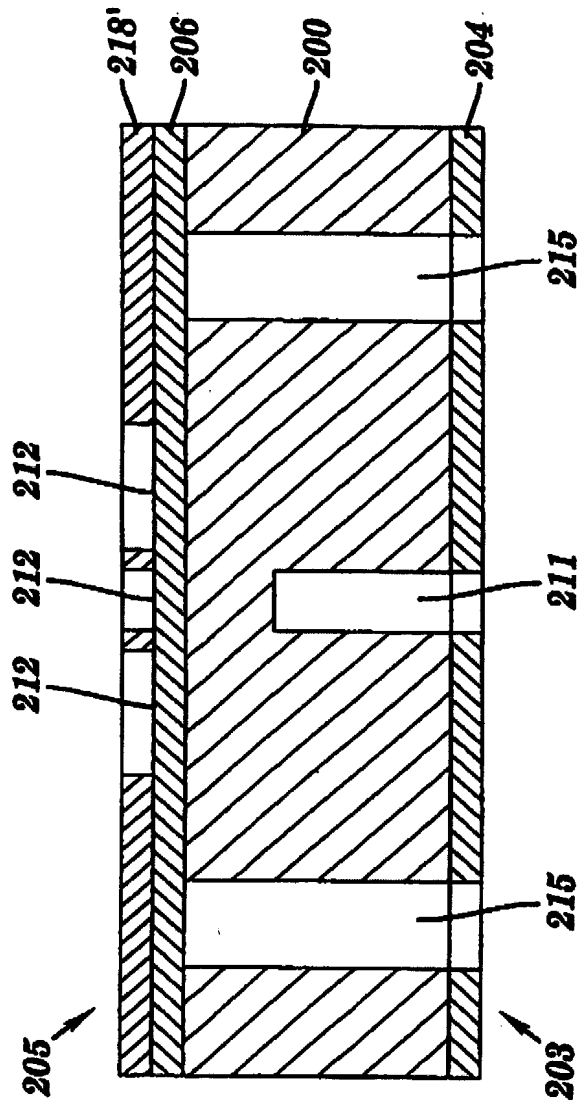
【図11D】



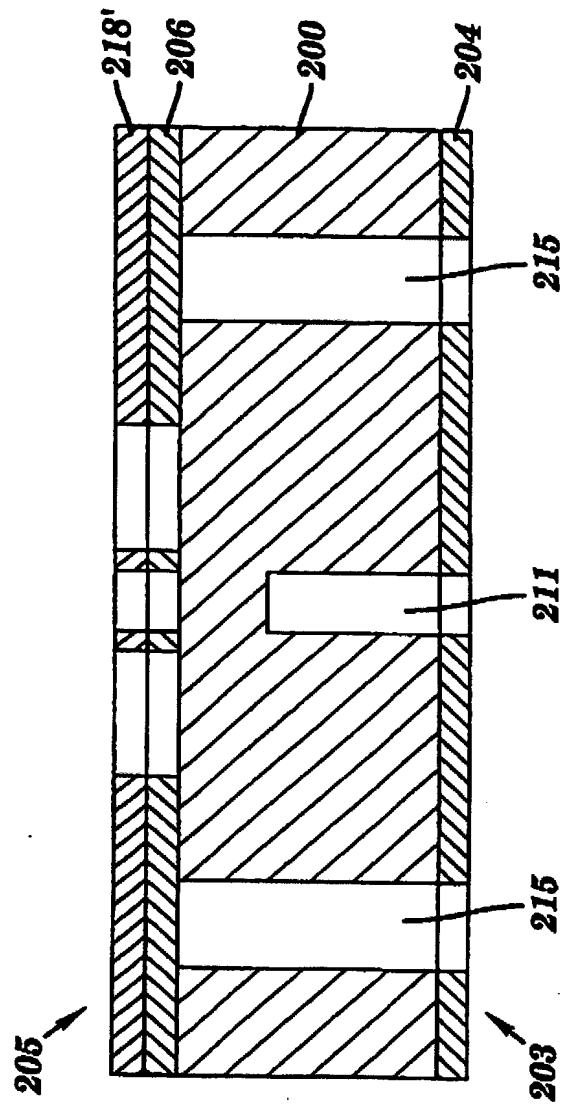
【図12A】



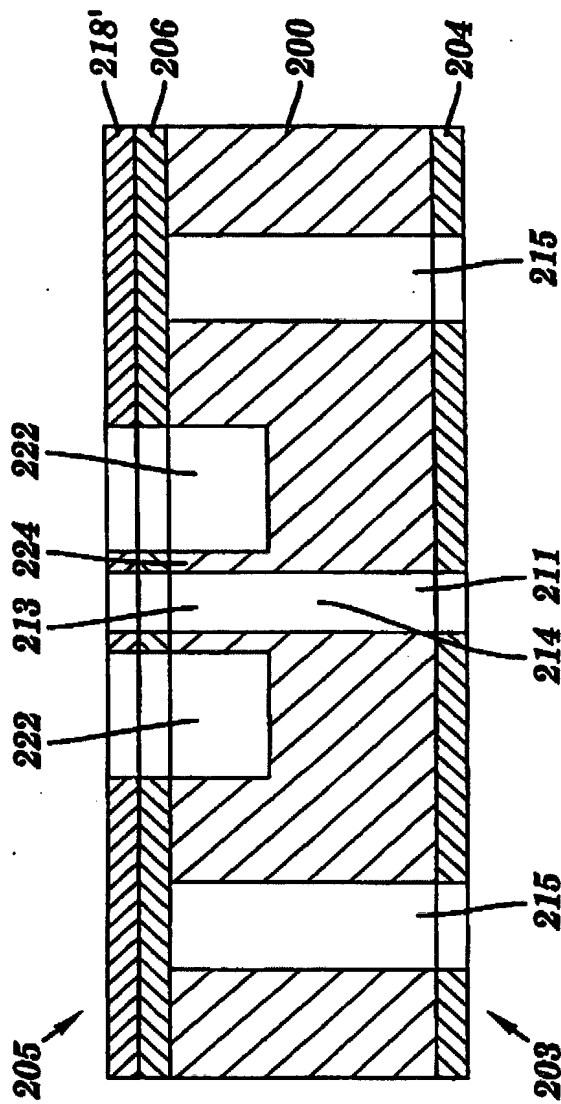
【図12B】



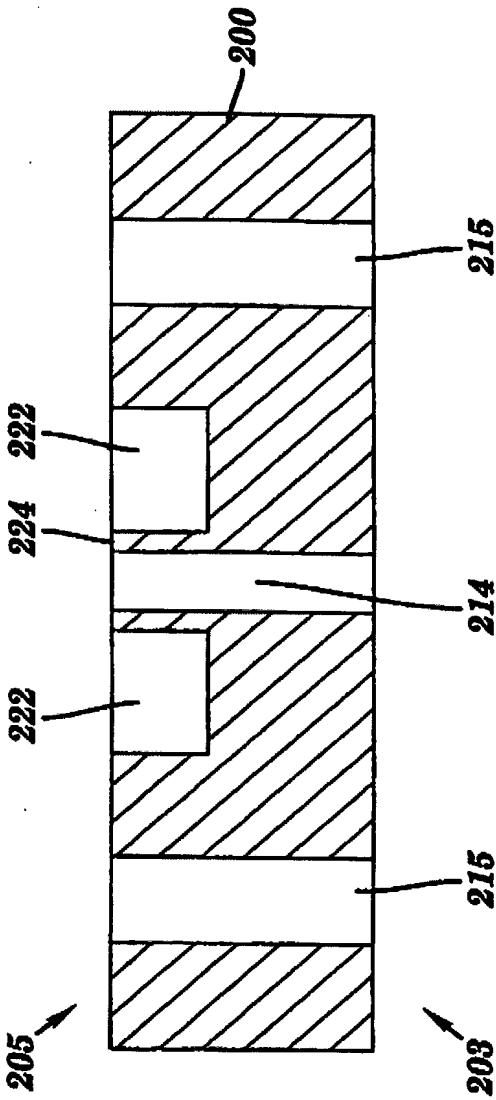
【図12C】



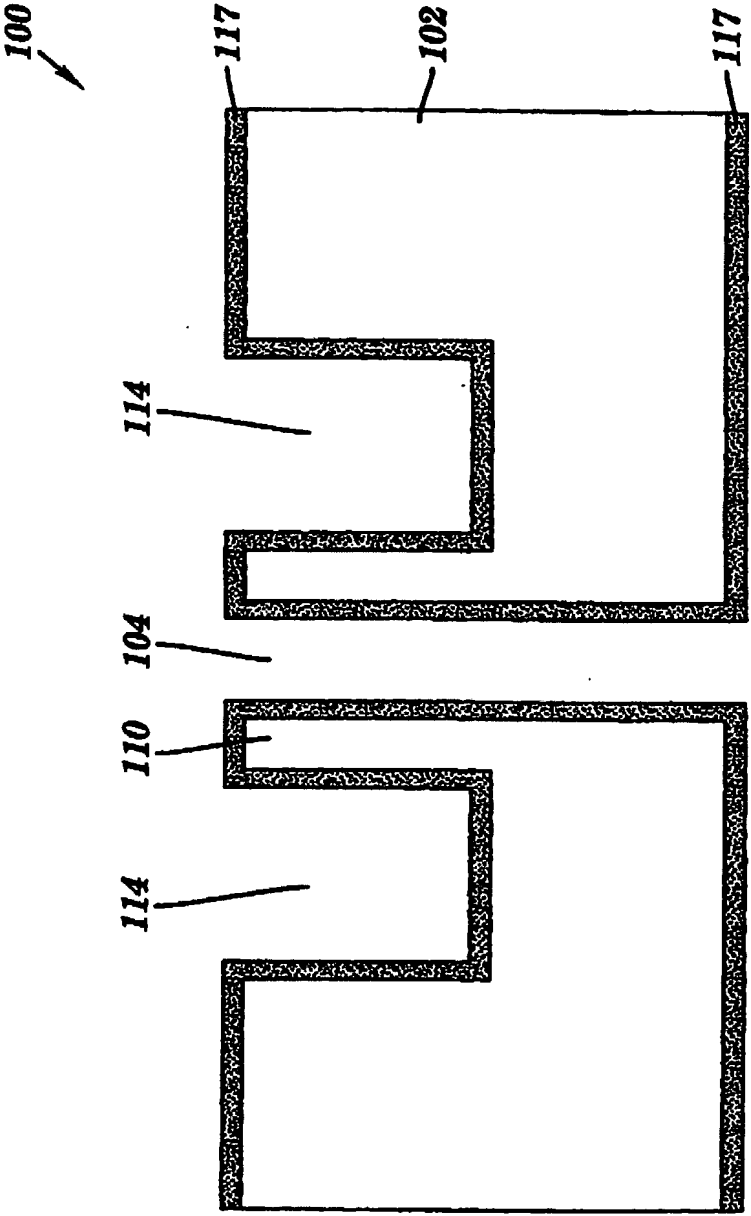
【図12D】



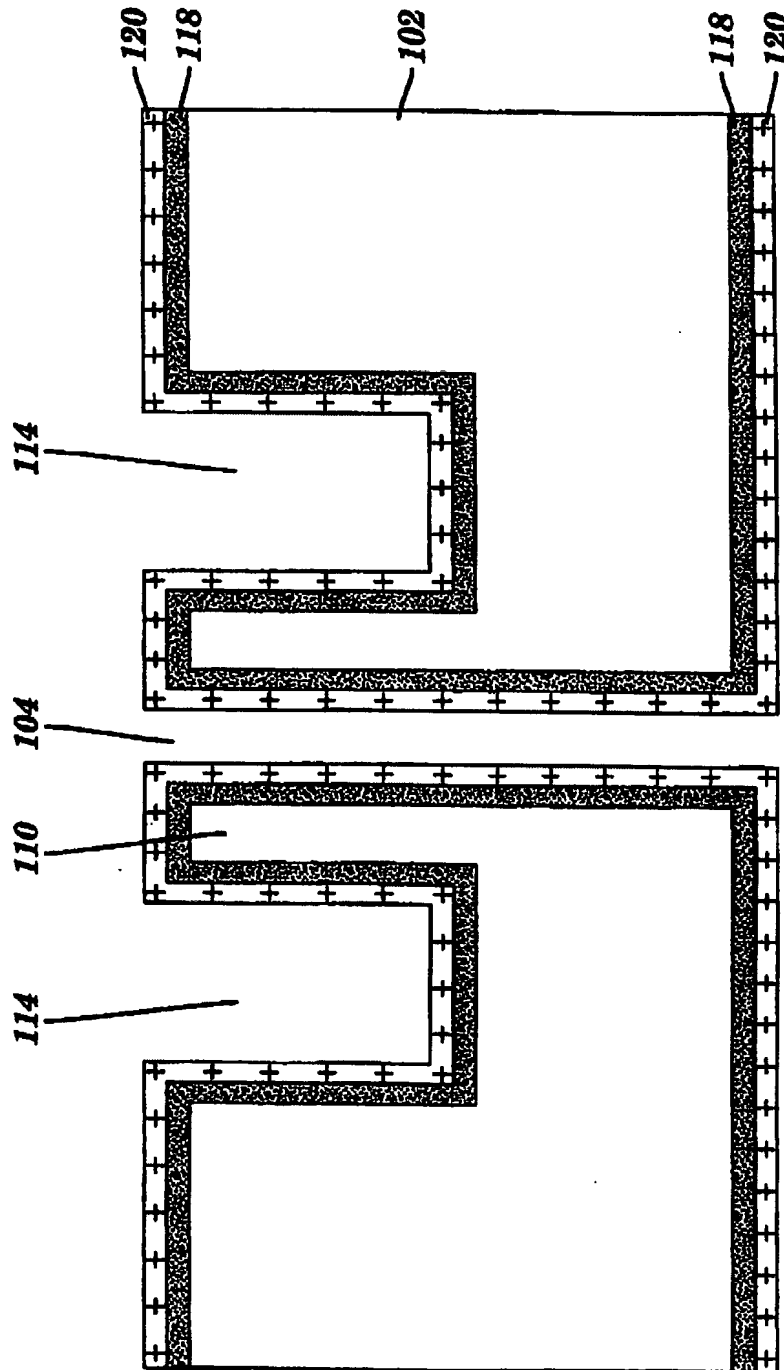
【図12E】



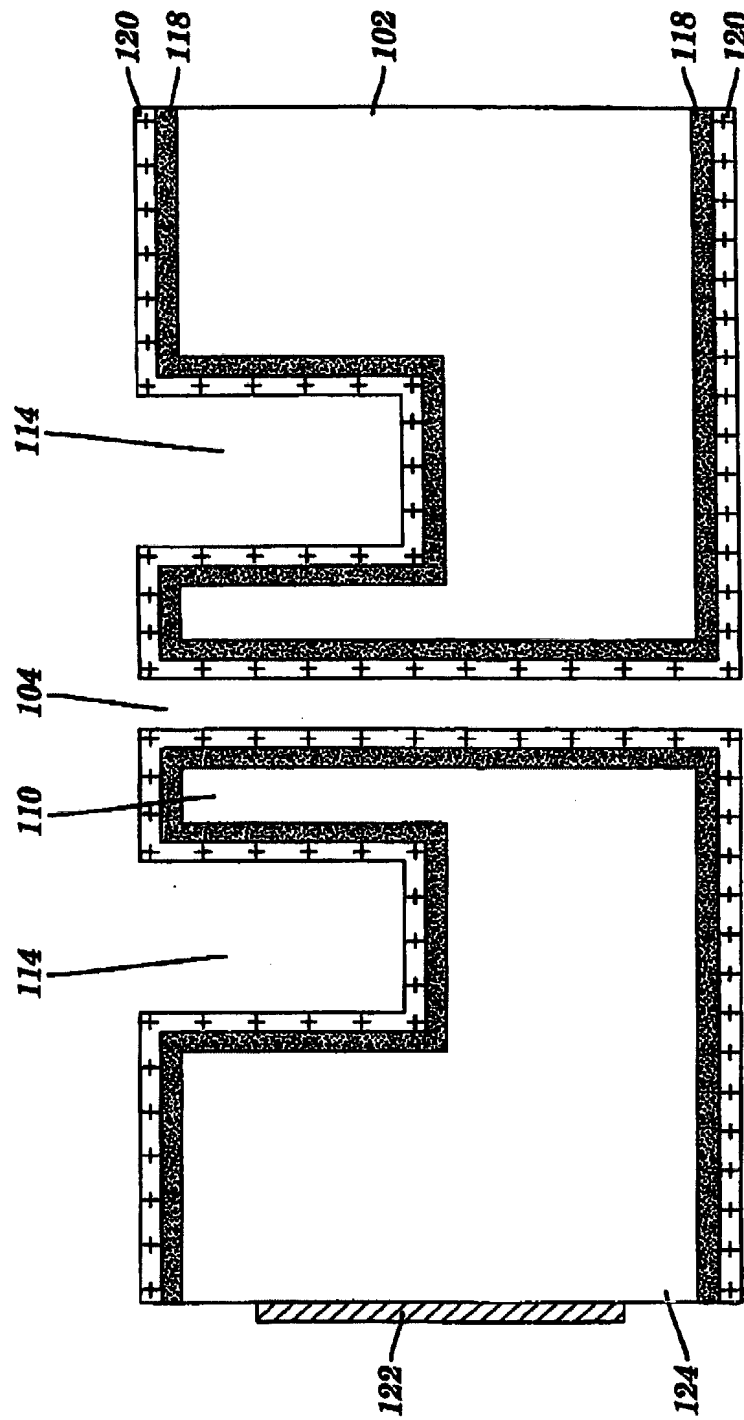
【図13】



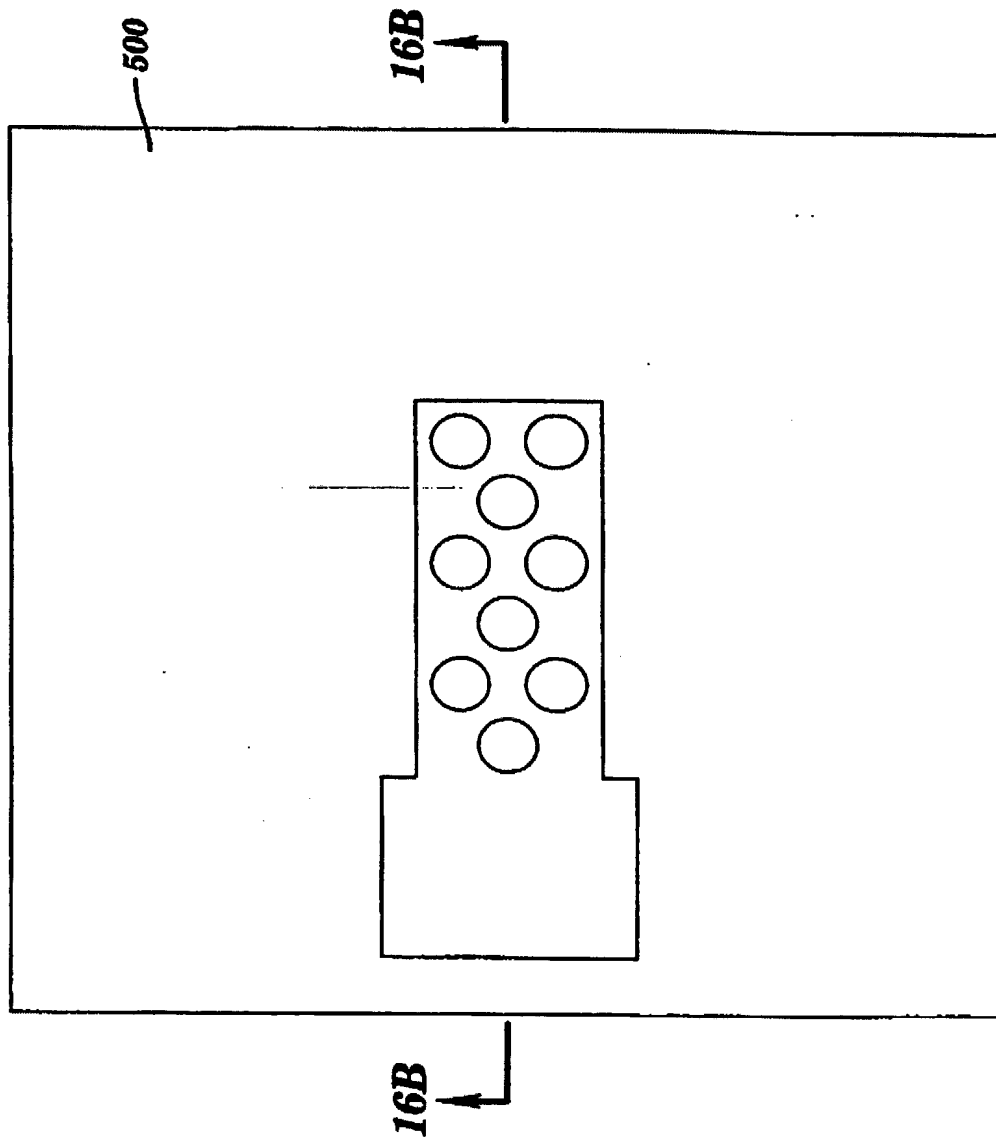
【図14】



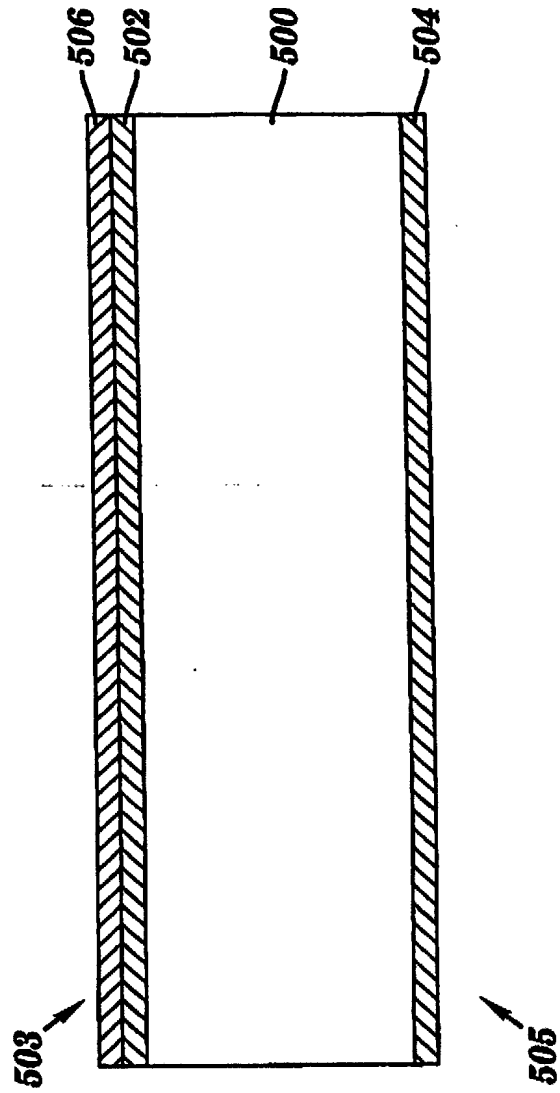
【図15】



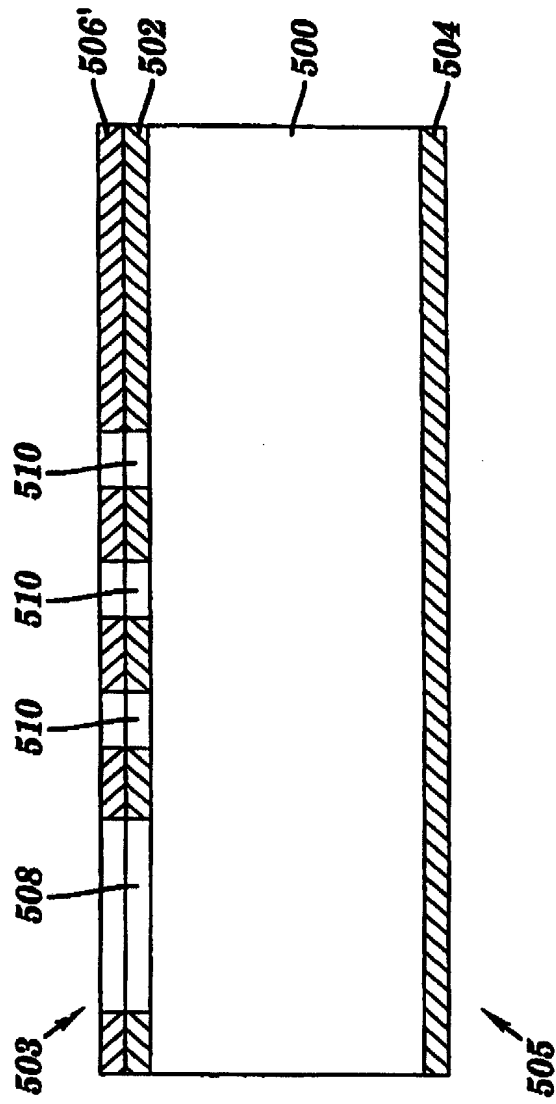
【図16A】



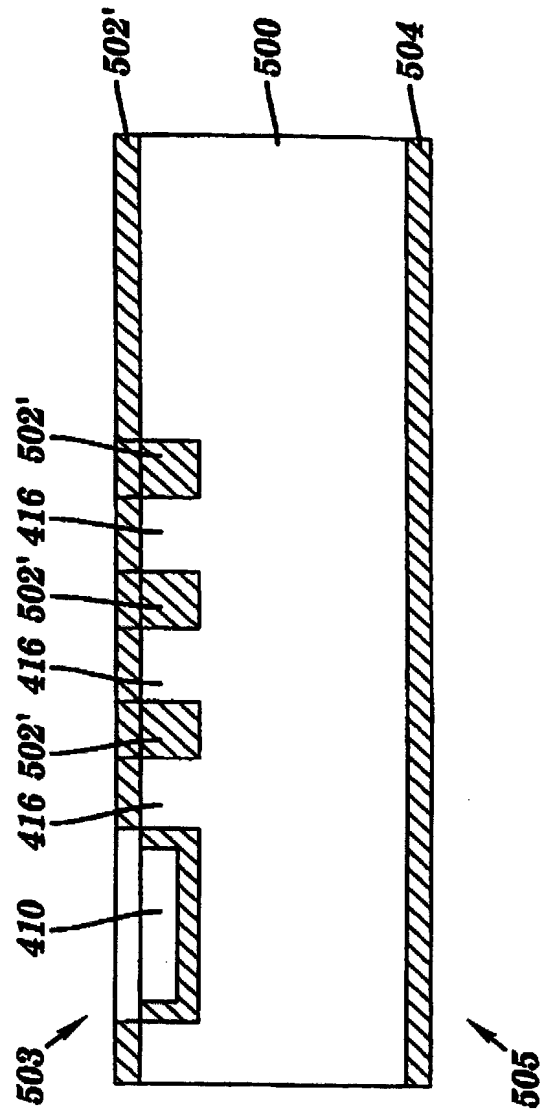
【図16B】



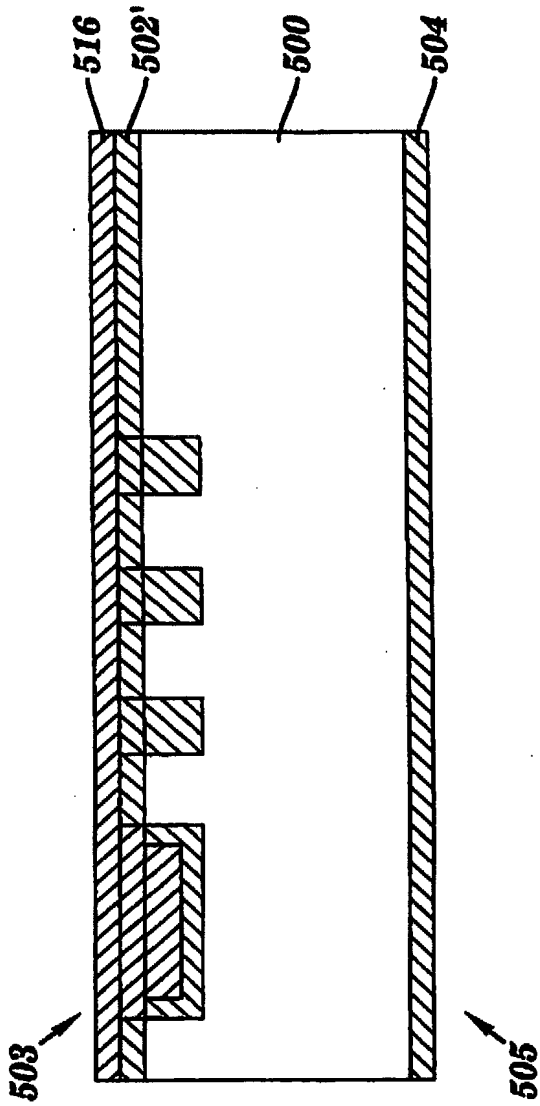
【図16C】



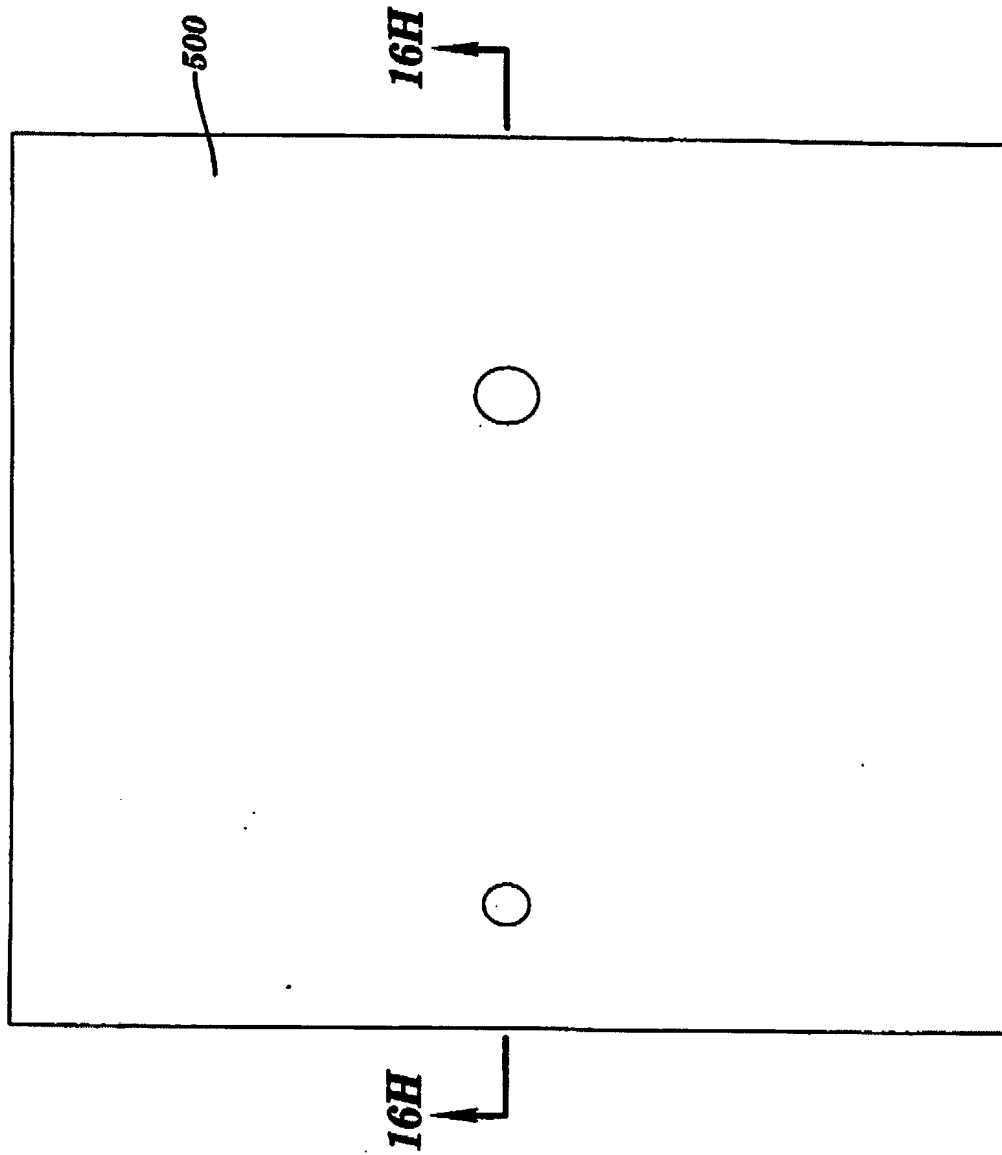
【図16E】



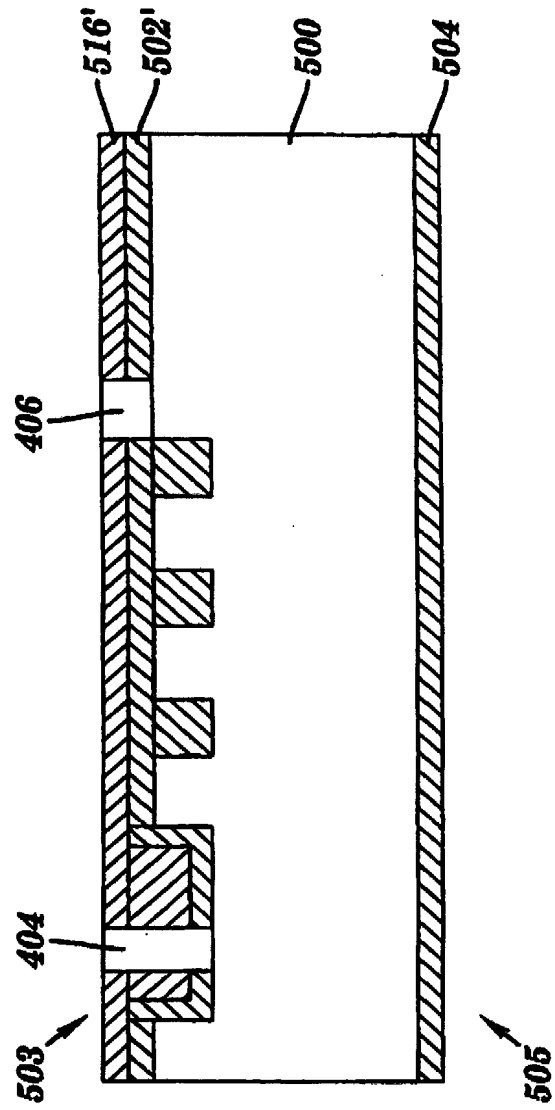
【図16F】



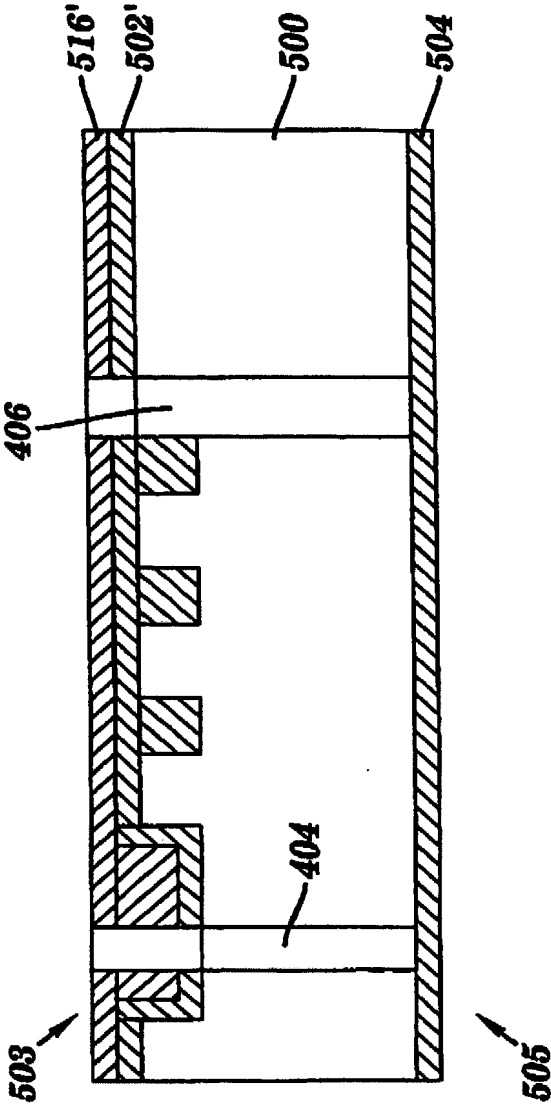
【図16G】



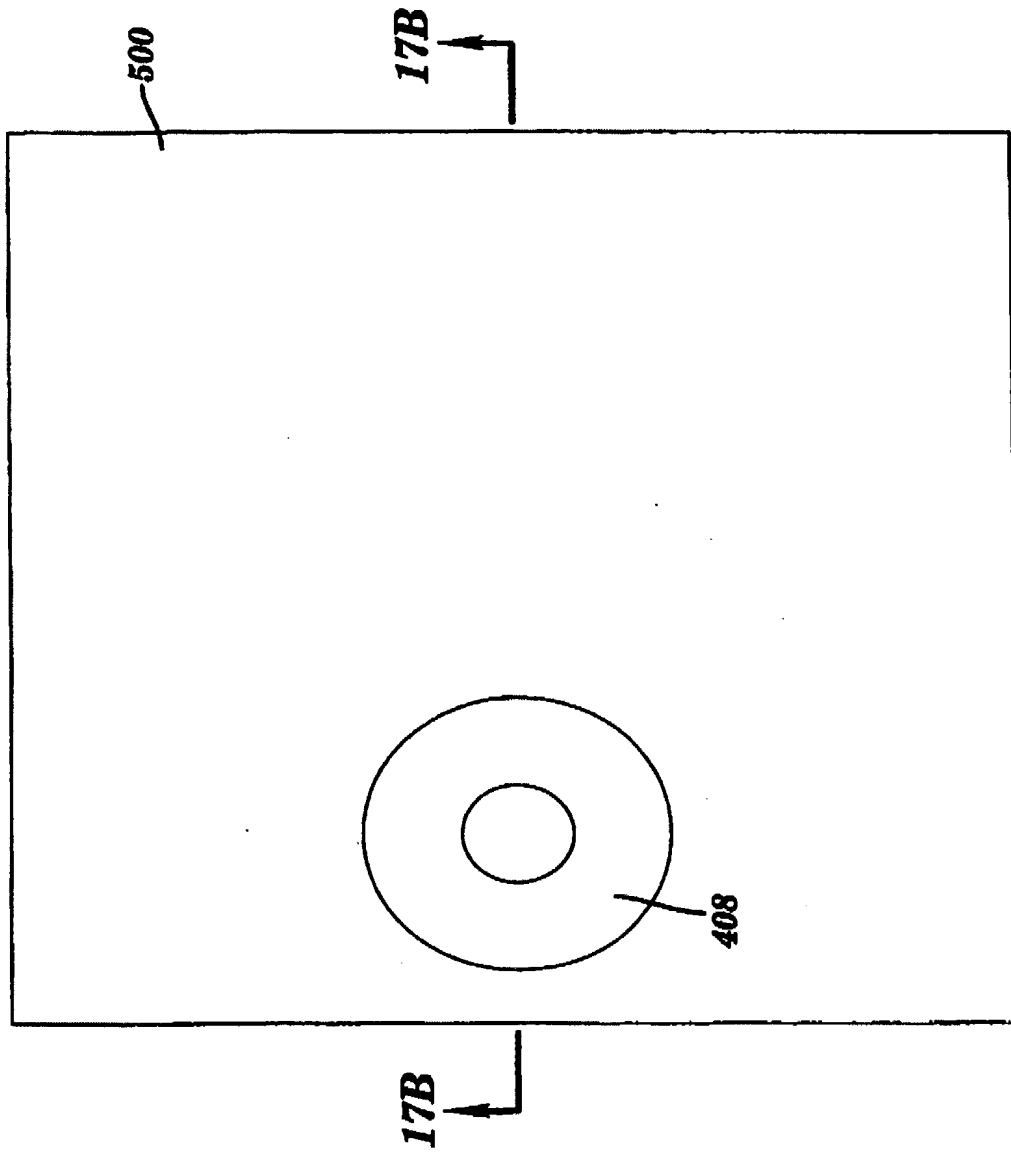
【図16H】



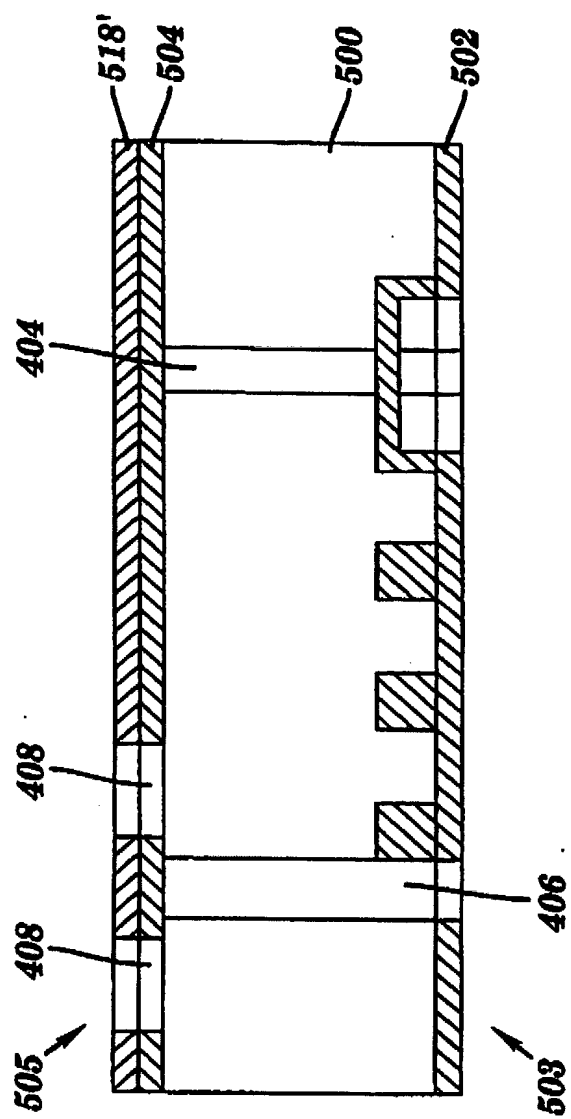
【図161】



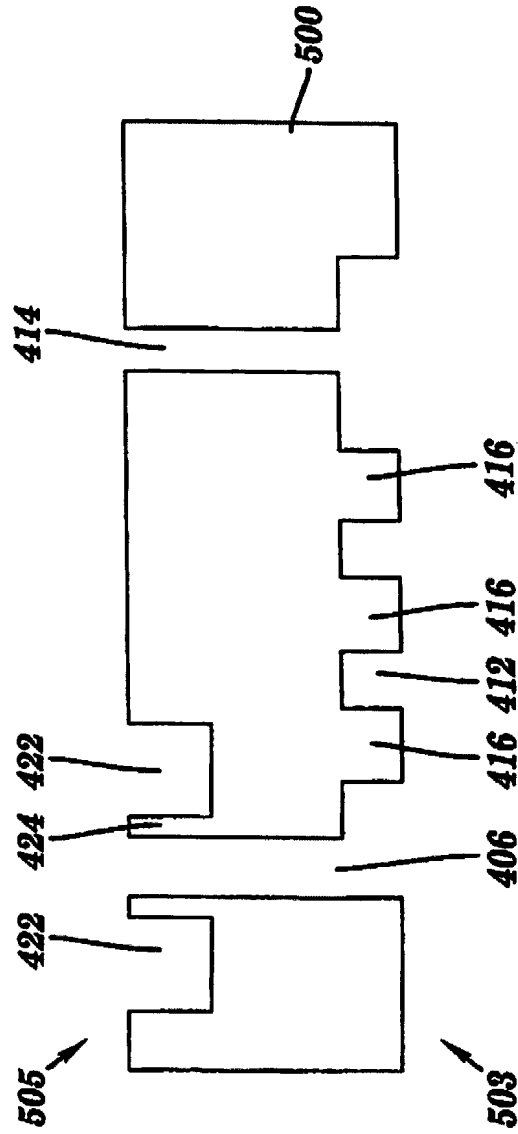
【図17A】



【図17B】



【図17D】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JS00/05123

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : G01N 27/26; H01J 49/10 US CL : 204/450, 600; 250/288 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 204/450, 600; 250/288 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WEST		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
Y	US 5,423,964 A (SMITH et al) 13 June 1995, see abstract and Fig. 3.	1-45
A	US 5,523,566 A (FUERSTENAU et al) 04 June 1996, see abstract and Fig. 1.	1-56
A	US 5,608,217 A (FRANZEN et al) 04 March 1997, see abstract and Fig. 2.	1-56
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document published on or after the international filing date "L" documents which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 26 JUNE 2000		Date of mailing of the international search report 02 AUG 2000
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer KISHOR MAYEKAR Telephone No. (703) 308-0661

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコード(参考)
// G O I N 21/33		G O I N 21/64	Z
21/49		27/26	3 3 1 E
21/64		1/28	J

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, K E, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, C U, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, I S, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, L K, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, T M, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

Fターム(参考) 2G043 CA03 DA01 DA05 EA01 GA07
 GB01 GB11 GB21 KA09
 2G052 AA28 AB16 AD26 AD46 CA03
 CA04 CA21 CA22 CA29 CA32
 DA08 EC14 EC16 FC03 FC15
 FD06 FD07 GA22 GA24 GA27
 HB06 HC03 HC28 HC32 JA01
 JA03 JA04 JA07 JA22
 2G059 AA01 BB04 CC12 CC19 DD12
 EE01 EE02 EE12 HH02 HH03